

Citim. Ştim.

Șef lucrări Dr. Gabriel Constantinescu (coord.)
Conf. Dr. Daniela Bartoș
Dr. Camelia Chioncel
Dr. Eugen Crăciun
Dr. Adriana Dumitru
Dr. Andreea Hortopan
Dr. Anca Macovei
Dr. Cosmina Vlăduț
Dr. Cristian Balahura
Conf. Dr. Monica Constantinescu
Dr. Ionuț Doraș
Dr. Liliana Dumitru
As. Univ. Dr. Ruxandra Opriță
Dr. Dorina Pestroiu

COMPENDIU DE GASTROENTEROLOGIE

NICULESCU

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
Compendiu de gastroenterologie / coord. Gabriel Constantinescu. –
Bucureşti: Editura NICULESCU, 2009
Bibliogr.
ISBN 978-973-748-437-6

616.3

Adresa: Bd. Regiei 6D
060204 – București, România
Tel: (+40)21-312.97.84
Fax: (+40)21-315.88.55
E-mail: club@niculescu.ro
Internet: www.niculescu.ro

Coperta: Carmen Lucaci

Tipărit în România

ISBN 978-973-748-437-6

CUVÂNT ÎNAINTE

Lucrarea de față cuprinde cele 22 lecții de curs predate studenților din anul IV, medicină generală în cadrul învățământului modular de gastroenterologie și, de asemenea, se adreseaza rezidenților ce își satisfac stagiile în clinici medicale. În urmă cu 15 ani se crea în Spitalul de Urgență Floreasca secția de gastroenterologie; la început numai cu doi medici, apoi dezvoltându-se până la a ajunge o secție clinică cu laborator de endoscopie digestivă dotată cu personal medical și auxiliar competent și capabil să desfășoare o activitate susținută și „non-stop". Același colectiv de medici a fost angrenat în activitatea de învățământ modular cu studenții și cu rezidenții cilinicilor medicale. Autorii acestor lecții sunt fie cadre universitare, fie medici specializați în gastroenterologie în țară și străinatate. Tematica abordată, în concordanță cu programul de învățământ, reprezintă patologia majoră atât a tubului digestiv, cât și cea hepatobiliară și pancreatică. Progresele imense apărute în ultimii 30 ani în domeniul bolilor digestive au dus la o proliferare de informații în ceea ce priveste etiopatogenia, metodele de diagnostic și de tratament ale acestor boli. Materialul exhaustiv, în discrepanță cu timpul scurt alocat predării, a făcut necesară sistematizarea sintetică a fiecărei entități patologice, în așa fel încât autorii au același patern de reprezentare a acestora și folosesc în mare masură algoritmuri de diagnostic și tratament. Documentarea, de la etiopatogenie până la tratament este bogată și la zi, în bună măsură și datorită accesului la Internet. Cantitatea mare de noțiuni expuse sunt decantate, permițând astfel extragerea esențialului care să rămână efectiv în pregatirea viitorului medic. Aș prezenta în acest sens cateva exemple: capitolele de patologie esofagiană cu noile dimensiuni ale sindromului Barrett cu implicarea sa în cancer, cu monitorizarea și tratamentul lui; tratamentul multimodal al cancerului esofagian; patologia gastrică dominată de Helicobacter Pilory cu metodele sale de identificare și eradicare; apoi în sindroamele dispeptice, noua lor abordare și protocolul lor de investigație; în litiaza biliară; algoritmul de tratament al colecistitei acute; abordarea explorării malabsorbției; algoritmul explorării diareei cronice; datele noi de biologie moleculară și noile tratamente în bolile inflamatorii intestinale; noile clasificări ale pancreatitelor acute și cronice cu aspectele lor etiopatogenice și terapeutice; tratamente noi, de la vaccinare pana la transplant în hepatite cronice și ciroze și imensul abord al endoscopiei digestive terapeutice în hemoragiile digestive.

În acest mod, lucrarea intitulată COMPENDIU DE GASTROENTEROLOGIE și-a atins, credem, scopul prin echilibru, claritate, sinteză și mai rămane doar sa fie citită, nu numai citită dar și „învățată".

Conferențiar dr. Monica Constantinescu

CAPITOLUL I

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Conf. Dr. Monica Constantinescu,
dr Cristian Balahura

Definiție. Precizarea termenilor

Boala de reflux gastroesofagian (**BRGE)** este definită fie prin prezența manifestărilor clinice, fie prin existența modificărilor histopatologice datorate refluxului gastroesofagian. Se disting astfel două grupe de pacienți după modul în care se exprimă **BRGE**:

BRGE endoscopic negativă – pacienții prezintă simptome în absența modificărilor endoscopice specifice(prezintă fie esofag normal fie eritem sau edem la nivelul mucoasei esofagului distal).

BRGE endoscopic pozitivă sau esofagita de reflux – în acestă categorie indivizii prezintă leziuni ale mucoasei esofagiene evidente la endoscopie (eroziuni, ulcere, stenoze, esofag Barrett). Acest al doilea grup contabilizează numai 30-40% din toți bolnavii cu **BRGE**.

Epidemiologie

Deși recunoscută ca una din cele mai frecvente patologii digestive, incidența **BRGE** nu este cunoscută cu exactitate deoarece există multe cazuri asimptomatice și multe cu manifestări atipice. **BRGE** pare să fie cea mai frecventă tulburare interesând tractul digestiv superior în țarile vestice unde se estimează că 1 din 10 persoane prezintă simptomele tipice **BRGE**. Prevalența **BRGE** endoscopic negativă pare să fie de 55-81% din toți bolnavii cu **BRGE**. **BRGE** este egal prevalentă la ambele sexe dar esofagita este mai frecventă la barbați (2:1-3:1) ca și esofagul Barrett (10:1). Toate formele de **BRGE** par mai frecvente la rasa albă față de alte rase. Prevalența prezintă mari diferențe pe regiuni geografice, cu rate foarte mici în Asia și Africa dar înalte în America de Nord și Europa.

Patogenie

Există un reflux gastroesofagian considerat fiziologic iar simptomele tipice **BRGE** apar când toleranța epiteliului la agresiune este depășită. Faptul că simptomele în **BRGE** sunt adesea intermitente sugerează existența unei balanțe între factorii de agresiune și factorii de apărare ai mucoasei, echilibru perturbat în **BRGE**.

Factorul de agresiune asupra mucoasei esofagiene este reprezentat de fluidul refluat în esofag. Efectul său nociv este realizat în principal prin ionul de hidrogen dar și prin pepsină, săruri biliare, tripsina, lisolecitina sau hiperosmolaritate.

Factorii de apărare a mucoasei sunt: integritatea joncțiunii esogastrice, clearence-ul acid esofagian și rezistența tisulară. Pe lângă acești factori bine definiți se pare că alți factori precum dieta, factori emoționali sau comportamentali joacă un rol în scăderea toleranței epiteliului esofagian la reflux.

a) Integritatea joncțiunii esogastrice. Mecanismul fundamental în **BRGE** este reprezentat de tulburările de motilitate ale esofagului care duc la expunerea epiteliului la secretia gastrică. Acest reflux gastroesofagian implică o afectare a funcției joncțiunii esogastrice și în particular a sfincterului esofagian inferior care joacă un rol foarte important în mecanismele antireflux. Integritatea funcțională a joncțiunii este dependentă de mai multi factori: presiunea intrinsecă a sfincterului esofagian inferior, presiunea extrinsecă exercitată de diafragm la nivelul sfincterului esofagian inferior, localizarea intraabdominală a sfincterului esofagian inferior, ligamentul frenoesofagian, unghiul ascuțit între esofagul distal și stomac (care are o funcție de valvă antireflux). Mecanismele principale care generează incompetența sfincterului esofagian inferior sunt: relaxările tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior fără leziuni anatomice, scăderea presiunii sfincterului esofagian inferior, leziuni organice ale joncțiunii esogastrice (de exemplu hernia hiatala). Relaxările tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior reprezintă mecanismul dominant care permite refluxul gastroesofagian. Ele sunt produse printr-un reflex vagovagal inițiat de distensia gastrică prin intermediul mecanoreceptorilor subcardiali și devin mai frecvente, de exemplu, în hernia hiatală sau în cazul evacuării gastrice întârziate. Întârzierea evacuării gastrice crește gradientul de presiune esogastric, crește volumul gastric și crește secreția gastrică acidă.

Mecanismele patogenice menționate pot fi influențate de diverși factori în modul prezentat în tabelul A.

b) Clearence-ul acid esofagian – reprezintă timpul cât mucoasa esofagiană rămâne la pH<4 după un episod de reflux. Este în relatie mai degrabă cu titrarea acidului de către saliva înghițită sau de către secreția esofagiană alcalină (mai puțin) decât cu evacuarea esofagiană prin gravitație sau peristaltică.

c) Rezistența tisulară a mucoasei esofagiene la injuria acidă implică următoarele mecanisme:

1. preepiteliale (rol minor) – reprezentate de stratul de mucus, pelicula de apă de la suprafața celulei și concentrația de ioni de bicarbonat de la suprafața celulei.

TABEL A

Factori care pot modifica competența funcțională a sfincterului esofagian inferior:

	Relaxările tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior		**Presiunea sfincterului esofagian inferior**	
	Crescute	Scăzute	Crescută	Scăzută
Medicamente		Atropina Morfina Baclofen	Metoclopramid Domperidon Cisaprid	Nitrați Blocanți canale de calciu Teofilina Morfina Diazepam Barbiturice
Dieta	Grăsimile		Proteine	Grăsimile Ciocolata Alcoolul Condimentele Fumatul
Agenți neurotropi/ hormoni	Colecistokinina		Gastrina Motilina Substanța P Alfa agoniști Beta antagoniști Agoniști colinergici	Secretina Colecistokinina Glucagonul VIP Progesteronul Serotonina Alfa antagoniști Beta agoniști Antagoniști colinergici

2. epiteliale – reprezentate de barierele anatomice (membranele celulare, joncțiunile intercelulare) și barierele funcționale (secreția de bicarbonat a glandelor submucoase, specializarea funcționala a epiteliului în a neutraliza ionii de hidrogen în citoplasma celulei și în matricea glicoproteică a spațiului intercelular);

3. postepiteliale – reprezentate de fluxul sanghin crescut la nivelul epiteliului.

Câteva condiții fiziologice sau patologice par a fi frecvent asociate cu **BRGE**, prin influențarea în diverse moduri a verigilor fiziopatologice descrise mai sus: sarcina (50-80 % din gravide prezintă pirozis), sclerodermia, sindromul Sjőgren, gastropareza diabetică, pseudoocluzia intestinală, bolile de colagen, sindromul Zollinger-Ellison, obezitate.

Legătura cauzală între **BRGE** și utilizarea AINS nu este bine stabilită, aceste medicamente părând a se corela mai degrabă cu apariția stenozelor peptice.

În ceea ce privește infecția cu Helicobacter Pilory (**H.p**), pacienții cu **BRGE** și esofagită par să aibă o incidență redusă a prezenței bacteriei. De asemenea infecția cu **H.p** este asociată cu o scădere a prevalenței esofagului Barrett. Mai mult, după eradicarea **H.p**, incidenta **BRGE** și a esofagitei pare să crească. Prezența **H.p** crește aparent eficiența terapiei specifice a **BRGE** și menține remisiunea. Totuși eradicarea **H.p** la pacienții cu **BRGE** rămâne o controversă având în vedere implicarea certă a bacteriei în patogeneza ulcerului peptic și a neoplasmelor gastrice.

Tablou clinic

BRGE se poate releva prin *simptome tipice* cum sunt pirozisul și regurgitația acidă, prin *simptome atipice* ca anomalii dentare, sialoree, senzația de globus, simptome laringiene (disfonie, răgușeală), simptome pulmonare, durere toracică noncardiacă sau prin *simptomele de alarmă* care sunt disfagia, odinofagia, scăderea ponderală, hemoragia digestivă superioară, anemia. Pirozisul, regurgitația și disfagia sunt cele mai frecvente simptome ale **BRGE**. Intensitatea și frecvența simptomelor asociate cu **BRGE** nu se corelează cu gradul leziunilor mucoasei relevate endoscopic.

Trebuie reținut că pirozis-ul este semnul cardinal al bolii de reflux. Atunci când pacientul acuză acest simptom „șansa" ca patologia să fie generată de esofagita de reflux este foarte mare. Pirozisul este prezent la cel putin 75 % din bolnavii cu **BRGE**, dar unii pacienți cu esofagită severă pot să nu prezinte pirozis sau simtomul să fie perceput într-un mod minimal. Pirozis-ul este definit ca discomfort sau senzație de arsură retrosternală care iradiază ascendent de la nivelul epigastrului și poate fi percepută inclusiv până în regiunea cervicală. Apare cu intermitențe, mai frecvent în prima oră după mese abundente, bogate în grăsimi, la poziționarea în decubit sau anteroflexie și este ameliorat de ingestia de antiacide. Posibilitatea absenței pirozisului la pacienții cu **BRGE** complicată (stenoze peptice, esofag Barrett) pare a fi explicată prin scăderea sensibilității mucoasei esofagiene la acid în cazul acestor bolnavi.

Regurgitația acidă reprezintă refluarea conținutului esofagian sau gastric în faringe fără efort, fără greață sau fără contracție abdominală. Pacientul relatează prezența unui fluid acru sau amar în gură, uneori cu prezența de alimente nedigerate. Poate fi provocată prin manevre care cresc presiunea intraabdominală, cum ar fi aplecarea înainte.

Disfagia este prezentă la mai mult de 30 % din bolnavii cu **BRGE** și reprezintă deglutiția dificilă a bolusului alimentar. Poate releva un inel Schatzki, o stenoza peptică, o stenoză malignă(evoluția esofagului Barrett spre neoplasm esofagian), o alterare a motilității esofagului sau o simplă inflamație a mucoasei (ex. esofagita micotică).

Odinofagia este deglutiția dureroasă. Apare foarte rar în **BRGE** și este mai frecventă în cazul esofagitelor medicamentoase sau infecțioase. Când apare în **BRGE** se asociază cel mai adesea cu prezența ulcerului esofagian.

Alte simptome mai rare în **BRGE** pot fi: sialoreea (declanșată prin mecanism vagal de prezența acidului în esofag), senzația de globus („nod în gât", dar nu trebuie uitat că „globus-ul" este cel mai adesea funcțional și nu consecință a bolii de reflux), laringita (4-10 % din laringite sunt asociate cu **BRGE)**, astmul (s-a sugerat existența unui reflex bronhoconstrictor inițiat de iritația esofagiană dar și de existența microaspirației – mecanismele nu sunt totuși stabilite cu certitudine), tusea (prezentă la 10-40 % din **BRGE**, mecanismul fiind reflex cu implicarea centrului tusei), durerea toracică (trebuie reținut că mai întâi trebuie excluse cauze cardiace).

Explorări paraclinice

În fața unui pacient care se prezintă cu simptomele tipice ale **BRGE** necomplicată poate fi luată în considerare inițierea terapiei empirice simptomatice folosită și ca test terapeutic pentru confirmarea diagnosticului. Această abordare poate totuși subdiagnostica ulcerele peptice, neoplasmele sau metaplazia Barrett. De aceea explorări paraclinice suplimentare sunt indicate în următoarele situații:

1. ineficiența terapiei empirice;
2. prezența simptomelor de alarmă: disfagie, odinofagie, hemoragie digestivă superioară, scădere ponderală, anemie;
3. pacienții cu simptome cronice (durată mai mare de 3 ani) și risc de dezvoltare a esofagului Barrett (vârsta peste 50 ani);
4. pacienții cu simptome atipice-pentru stabilirea diagnosticului;
5. pacienții cu **BRGE** endoscopic negativă și simptome persistente.

A. Endoscopia digestivă superioară

Endoscopia digestivă superioară trebuie utilizată ca prim test diagnostic în **BRGE** deoarece oferă atât posibilități diagnostice cât și terapeutice(de exemplu în terapia complicațiilor **BRGE**, cum ar fi stenozele peptice unde se practică dilatări endoscopice). Totuși doar 30-40 % din pacienții cu **BRGE** prezintă leziuni endoscopice (esofagită) astfel că sensibilitatea explorării este mică dar specificitatea este mare de peste 95%. Utilizarea endoscopiei cu magnificație (mărirea câmpului endoscopic de peste 80 de ori) sau a cromoendoscopiei(colorații intravitale cu solutie Lugol) permite evidentierea unor modificări ale mucoasei esofagiene pe care endoscopia simplă le poate trece cu vederea.

Esofagita de reflux se stadializează endoscopic conform clasificării Los Angeles **(vezi figurile 1-4)**:

- Grad A – una sau mai multe eroziuni cu lungimea sub 5 mm care nu se extind între pliurile mucoasei;
- Grad B – una sau mai multe eroziuni cu lungimea peste 5 mm care nu se extind între pliurile mucoasei(eroziunile nu confluează)
- Grad C – eroziuni multiple, dintre care unele se extind între pliurile mucoasei (confluente) dar nu depășesc 75% din circumferința esofagului;
- Grad D – eroziuni multiple unele extinse între pliurile mucoasei cu confluența lor în peste 75% din circumferinta esofagului.

Endoscopia digestivă superioară permite și prelevarea de biopsii în cazul pacienților cu **BRGE** endoscopic pozitivă, utile în special pentru diagnosticarea esofagului Barrett.

Leziunile histologice tipice asociate cu prezența esofagitei de reflux sunt:

1. hiperplazia stratului bazal al epiteliului care ajunge să reprezinte peste 15% din grosimea totală a epiteliului;
2. alungirea papilelor care ajung să reprezinte peste 66% din grosimea epiteliului.

Există posibilitatea stratificării modificărilor histologice în funcție de severitatea lor în esofagita de reflux:

a) modificări histologice blânde:
- hiperplazia stratului bazal al epiteliului;
- alungirea papilelor;
- creșterea numărului de mitoze celulare epiteliale;
- modificari vasculare: vase dilatate sau lacuri vasculare la vârful papilelor;
- balonizarea celulelor epiteliale;
- mărirea spațiilor intercelulare;

b) modificări histologice severe:
- eroziuni și ulcerații epiteliale;
- infiltrat inflamator în mucoasă;
- infiltrare a mucoasei cu PMN și/sau eozinofile.

Pacienții cu **BRGE** pot necesita explorări diagnostice suplimentare, altele decât endoscopia digestivă superioară, în cazul prezenței simptomelor atipice pentru a stabili relația acestora cu **BRGE** sau în cazul eșecului terapiei pentru a stabili cauzele acestuia. Se pot utiliza astfel:

B. Testul de provocare Bernstein

Sensibilitatea acestuia în prezența simptomelor este de 42-100% dar scade la 7-27% la pacienții cu simptome atipice, în timp ce sensibilitatea în ambele cazuri variază între 50-100 %. Astfel testul pozitiv are o înaltă valoare predictivă în timp ce un rezultat negativ nu poate exclude **BRGE**.

Testul determină sensibilitatea mucoasei esofagiene la acid încercând să reproducă simptomele **BRGE** prin instilarea în esofag printr-o sondă nazoesofagiană inițial de soluție salină neutră, apoi de soluție HCl 0,1 N cu debitul de 100-120 picaturi/minut timp de 5-10 minute. Apariția simptomelor de reflux caracteristice în următoarele 30 minute după administrarea soluției acide impune reinstilarea de soluție salină care ar trebui să ducă la dispariția simptomelor. Un test pozitiv este definit de apariția simptomatologiei caracteristice de reflux la instilarea acidului și de disparitia lor la perfuzarea de solutie salină.

Deși testul Bernstein este amintit în toate manualele medicale, utilizarea lui în practică este rară, rezervată doar pentru cazuri speciale.

C. pH metria esofagiană

Este utilizată pentru cuantificarea prezenței refluxului gastroesofagian și pentru corelarea acestuia cu apariția simptomelor **BRGE**. Nu este indicată de rutină dar poate fi utilizată la pacienții **BRGE** endoscopic negativă dar cu simptome persistente / rezistente la tratament, la pacienții cu durere toracică non-cardiacă, la cei cu manifestări respiratorii asociate **BRGE** precum și perioperator atât pentru diagnosticarea refluxului gastroesofagian preoperator cât și pentru evaluarea pacienților cu simptome persistente postoperator.

Metoda utilizează plasarea nazoesofagiană a unui senzor la 5 cm de sfincterul esofagian inferior (identificat manometric). Pacientul își urmează apoi activitățile obișnuite și notează într-un jurnal momentele apariței simptomelor. Episoadele de expunere a esofagului la acid sunt definite prin scăderea pH-ului sub 4. Senzorul este conectat la un minicomputer care înregistrează numărul total al episoadelor de reflux, numărul total al acelora care durează peste 5 minute, durata celui mai lung episod și durata totală a expunerii esofagului la un pH<4. Astăzi este posibilă accesarea datelor culese de senzorul esofagian prin telemetrie, fără a mai fi necesară menținerea sondei nazogastrice. Raportarea rezultatelor este posibilă ca:

- analiză globală, prin exprimarea procentuală a timpului din 24 ore în care pH-ul a fost sub 4. Valori patologice sunt considerate peste 10,5% în ortostatism și 6% în clinostatism. Totuși nu există un criteriu bine stabilit care să identifice pacienții cu **BRGE** tinând seama că apariția simptomelor este înalt dependentă și de sensibilitatea la acid a mucoasei.
- analiza asocierii dintre refluxul esofagian și simptomatologie.

O valoare normală a expunerii esofagului la acid se obtine la 25% din pacienții cu esofagită și la 30% din cei cu **BRGE** endoscopic negative, ceea ce conferă metodei o sensibilitate mică. Mai mult, nu toate episoadele de reflux sunt corelate cu prezența simptomelor.

D. Manometria esofagiană

Are o utilitate minimă în diagnosticarea **BRGE** fiind utilizată pentru plasarea corectă a senzorului pentru pH-metrie sau preoperator pentru excluderea tulburărilor severe ale motilitatii esofagiene și pentru stabilirea tipului de intervenție funcție de evaluarea peristalticii. În mod normal presiunea de repaus la nivelul sfincterului esofagian inferior este de 20-25 mm Hg, iar o presiune sub 6 mm Hg se asociază cu prezenta **BRGE**.

E. Examenul radiologic

Este utilizat pentru evaluarea complicațiilor **BRGE**-stenozele esofagiene. De notat că descoperiri radiologice cum ar fi refluxul gastroesofagian sau hernia hiatala nu pot pune singure diagnosticul de **BRGE** dată fiind asocierea inconstantă între aceste entități.

F. Diagnostic diferențial

Trebuie reținut că un pacient care prezintă pirozis are o mare „șansă” să aibă **BRGE**, cu alte cuvinte acest simtom este relativ specific pentru această afecțiune. Totuși în fața unui pacient care se prezintă cu simptome sugestive pentru **BRGE** trebuie luată

în considerare și posibilitatea existenței altor entități nosologice. În primul rând în cazul unei dureri toracice trebuie exclusă o boală coronariană care poate evolua spre complicații grave când nu este recunoscută (ECG, test de efort, coronarografie etc). Există apoi alte afectări ale esofagului cum sunt esofagitele infecțioase sau medicamentoase (mai ales după administrarea de Fosamax sau Doxiciclină) care au însă un aspect endoscopic diferit și asociază disfagia mai frecvent ca **BRGE**. Alte patologii digestive precum dispepsia funcțională, tulburările motorii esofagiene, gastritele, ulcerul peptic sau afecțiunile biliare pot evolua cu simptome asemănătoare **BRGE** – diagnosticul de certitudine este de obicei stabilit prin endoscopie digestivă superioară, studii radiologice ale motilității esofagiene sau ecografie abdominală.

Evoluție și complicații

BRGE este o afecțiune cronică cu prognostic favorabil care determină rareori complicații vitale dar a cărei evoluție este grevată de posibilitatea recăderilor după tratament. Prezentarea la medic se face de obicei la 1-3 ani de la debutul simptomelor. Recăderile după tratament sunt consemnate la până la 80 % din cazuri, cel mai frecvent în primele 3 luni, riscul depinzând de severitatea esofagitei inițiale.

Complicații ale **BRGE** sunt: stenozele peptice (la circa 8-20% din pacienții cu esofagită), ulcerul esofagian (prevalența 5%) în timp ce hemoragia semnificativă este rară (sub 2 %) iar perforația este excepțională. Frecvența complicațiilor este astăzi în scădere odată cu disponibilitatea terapiei cu inhibitori de pompă de protoni.

Stenozele esofagiene au o evoluție progresivă și îndelungată și se relevă clinic prin disfagie inițial pentru solide, apoi și pentru lichide. Disfagia apare atunci când lumenul esofagian restant este mai mic de 13 mm. Extinderea axială a stenozei se poate determina radiologic la examenul cu substanță de contrast administrată per os. Trebuie întotdeauna luată în considerare diferențierea acestor stenoze peptice de cele maligne (endoscopie cu biopsie și examen histopatologic), postcaustice, postradioterapie locoregională sau postmedicamentoase. Abordarea stenozelor peptice se face inițial prin dilatări endoscopice progresive cu bujii Savary sau balon, asociate cu terapie medicamentoasă cu inhibitori de pompă de protoni. Intervenția chirurgicală poate fi necesară în cazul stenzelor care se refac rapid după dilatari repetate, la pacienți fără comorbidități semnificative.

Tratament

Tratamentul **BRGE** are ca obiective influențarea simptomelor care afectează calitatea vieții și prevenirea complicațiilor.

Mijloacele terapeutice sunt: modificarea stilului de viată (măsuri igienodietetice), tratamentul medicamentos și tratamentul chirurgical.

Modificarea stilului de viață

Modificarea stilului de viață trebuie indicată inițial la toți pacienții cu **BRGE**, ea constituind însă o soluție adjuvantă altor metode terapeutice și care nu este eficientă singură decât în cazurile de **BRGE** usoară. Include măsuri igienodietetice ale căror rezultate nu au fost însă îndeajuns probate de studiile clinice. Se încearcă modificarea factorilor comportamentali care influențează mecanismele de apărare ale mucoasei esofagiene, așa cum au fost ei prezentați anterior în tabelul A.

Vor fi indicate în principal: ridicarea capului patului cu 2-3 perne, evitarea clinostatismului postprandial pentru 3 ore, evitarea corsetelor strânse, scăderea în greutate, reducerea volumului meselor, oprirea fumatului și a consumului de alcool. Anumite alimente pot agrava simptomatologia **BRGE** și vor fi evitate: grăsimile, ciocolata, cafeaua, ceaiul negru, cola, menta, sucurile de citrice sau tomate, condimentele. Unele medicamente vor fi pe cât posibil înlocuite: anticolinergicele, diazepamul, teofilina, narcoticele, blocantele canalelor de calciu, preparatele progesteronice, agoniștii receptorilor beta adrenergici, blocantele receptorilor alfa adrenergici.

Tratamentul medicamentos

Tratamentul medicamentos este piesa de bază pentru acest tip de patologie. Înainte chiar să ceară un sfat medical calificat pacienții iși autoadministrează medicație citoprotectore, alcalinizante sau inhibitori de receptori H2, în doze empirice care au un efect evident dar limitat. Deși la ora actuală tratamentul cu IPP reduce aproape până la zero simptomele trebuie recunoscut că are și o mare deficiență: efectul suspensiv. Cu alte cuvinte atunci când medicația se întrerupe, simptomele revin repede, uneori chiar după un model rebound. Rareori, doar în cazul în care leziunile sunt minime, sau atunci când sunt ameliorați factori de risc alimentari, de mod de viață, sau obezitatea, simptomele nu au recurență.

Așa cum a fost menționat anterior, pacienții care prezintă simptome tipice ale **BRGE** necomplicată pot beneficia inițial de un ***tratament empiric*** care va controla manifestările clinice și va confirma diagnosticul. Acesta cuprinde: modificarea stilului de viață și administrarea la nevoie de antiacide (exemplu alginatele) sau blocanți ai receptorilor histaminici H2 (H2 RA). Antiacidele sunt preferate pentru rapiditatea instalării răspunsului terapeutic în timp ce H2RA oferă avantajul unei durate mai lungi a persistenței efectului (până la 10 ore) și sunt utile mai ales înaintea unor activități care pot duce la exacerbarea manifestărilor **BRGE** (ex. anumite activități fizice, mese copioase).

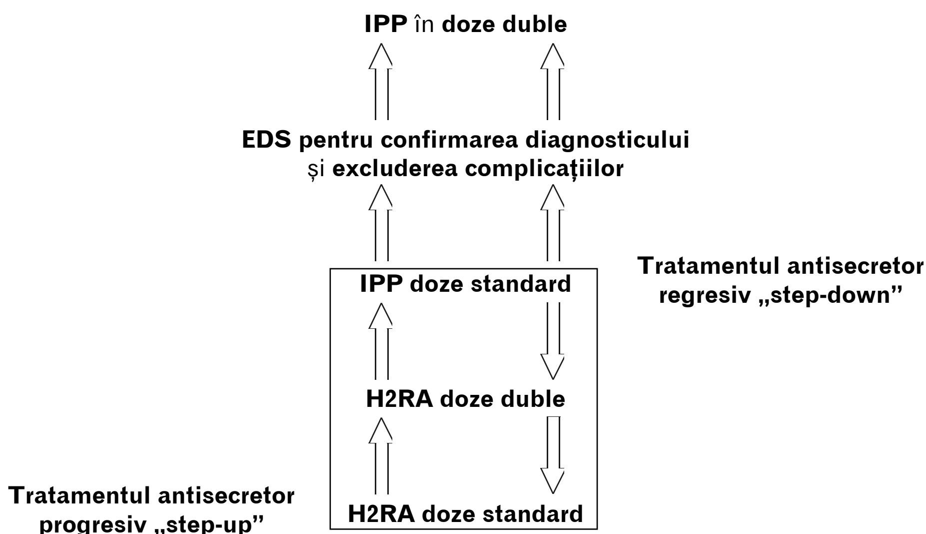
Ineficiența terapiei empirice face necesară inițierea ***terapiei de atac*** urmată de ***terapia de intreținere***.

Terapia de atac a **BRGE** are ca obiectiv obținerea unui pH gastric de peste 4 pe perioadele când refluxul se produce cel mai probabil. Există două modalități de conducere a acestei terapii: terapia progresivă („step-up”) și regresivă („step-down”) – ultima fiiind cea preferată astăzi.

Tratamentul antisecretor „step-up” începe cu administrarea blocanților de receptori H2 (H2RA) la doze standard antiulceroase. În cazul persistenței simptomelor se dublează doza de H2RA sau se introduc doze standard de inhibitori de pompă de protoni. Dacă manifestările nu sunt controlate se indică endoscopia digestivă superioară pentru stabilirea diagnosticului de certitudine al **BRGE** și excluderea complicațiilor. Ulterior se dublează doza de IPP. Eșecul terapiei în acest moment face necesară efectuarea pH metriei esofagiene pentru stabilirea corelației între simptome și refluxul acid.

Tratamentul antisecretor „step-down” începe cu administarea de IPP în doze standard. Daca simptomatologia este ameliorată acestia sunt înlocuiți cu H2RA. Dacă dozele inițiale de IPP nu sunt eficiente se utilizează doza dublă de IPP și se efectuează endoscopia digestive superioară.

TABEL B – Terapia în **trepte a pacienților cu BRGE**



TABEL C – Avantajele și **dezavantajele terapiei „step-up”/„step- down”**

	Avantaje	**Dezavantaje**
Terapia „step-down”	• ameliorarea rapidă a simptomelor • eficientă pentru medic • scade necesarul de explorări suplimentare	• cost inițial ridicat
Terapia „step-up”	• cost inițial redus	• ameliorarea lentă a simptomelor • ineficiență pentru medic • poate duce la explorări diagnostice suplimentare • finalul terapiei este incert (poate ameliora parțial simptomele)

Evaluarea endoscopică a pacienților cu **BRGE** și diagnosticarea prezenței/absenței esofagitei și gradarea acesteia poate conduce strategia terapeutică după cum urmează:

- tratamentul pacienților cu *esofagită blândă* (Los Angeles A sau B) va avea ca obiectiv ameliorarea simptomelor. Se vor administra IPP în doze standard timp de 8 saptămâni sau H2RA cu prokinetice. Nu este necesară efectuarea unei endoscopii de control.
- tratamentul pacienților cu *esofagită severă* (Los Angeles C sau D) va avea ca scop cicatrizarea leziunilor și prevenirea complicațiilor. Se administrează inițial IPP în doze standard 8 saptămani cu posibilitatea dublării dozelor în cazul persistenței simptomelor. Este obligatorie efectuarea endoscopiei de control.
- în cazul ***BRGE** endoscopic negativă* terapia se va axa pe controlul simptomelor. Se vor administra IPP doze standard timp de 4 saptamani sau H2RA cu prokinetice.

Medicația antisecretorie reprezintă principala modalitate terapeutică a **BRGE**. Este reprezentată de antagoniștii receptorilor histaminici H2 (H2RA) – 4 reprezentanți (Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina) și de inhibitorii pompei de protoni (IPP) – 5 reprezentanți (Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol).

H2RA inhibă secreția gastrică în special în condiții bazale (post) și în timpul somnului. Eficiența lor este limitată de dezvoltarea rapidă a tahifilaxiei. S-a demonstrat un beneficiu terapeutic al tuturor H2RA comparativ cu placebo în vindecarea esofagitei, indiferent de severitatea acesteia sau de dozele administrate.

IPP inhibă secreția gastrică mult mai eficient decât H2RA actionând la nivelul căii finale a secreției ionului H+. Ei influențează numai forma activată a pompei H+/K+ ATP-aza. De aceea IPP trebuie administrați cu 15-30 minute înainte de mese. IPP nu dezvoltă tahifilaxie dar poate apare rebound hipersecretor la întreruperea administrarii datorită hipergastrinemiei secundare. Există o relație de directă proporționalitate între beneficiul terapeutic al IPP și severitatea esofagitei sau doza/potența IPP administrat. Studiile au demonstrat de asemenea o variabilitatea individuală considerabilă a gradului de supresie a aciditatii de către IPP.

Medicația prokinetică urmărește influențarea farmacologică a tulburărilor motorii implicate în patogenia **BRGE**. Studiile clinice au arătat că aceste medicamente modifică puțin motilitatea esofagiană dar sunt reponsabile de efecte adverse semnificative.

Metoclopramidul este un agent antidopaminergic, antagonist al receptorilor 5HT3 (5hidroxitriptamina), agonist al receptorilor 5HT4 și colinergic. Studiile recente nu au demonstrat un beneficiu al administrării sale singur sau asociat H2RA față de administrarea H2RA singuri în **BRGE**. Reacțiile adverse sunt relativ frecvente, până la 25% din pacienți prezentând tremor, iritabilitate, somnolență sau reacții extrapiramidale.

Domperidonul (Motilium) blochează receptorii dopaminergici dar spre deosebire de Metoclopramid traversează puțin bariera hematoencefalică și de aceea are puține efecte adverse nervos centrale.

TABEL D – Terapia antiacidă, antisecretorie și prokinetică în BRGE

Clasa de medicamente **Mecanism de acțiune**	**Medicament**	**Doza**
Antiacide • neutralizează HCl	Maalox	15 ml X 4/zi, 1 oră după mese și la culcare sau la nevoie
Antiacid+Alginat • neutralizeaza HCl • bariera mecanica antiacid	Gaviscon	2-4 tb X 4/zi, după mese și la culcare sau la nevoie
Protectori ai mucoasei • cresc rezistența mucoasei la acid • neutralizează HCl • leagă pepsina și sărurile biliare	Sucralfat	1 gram X 4/zi, 1 oră după masă și seara la culcare
Antisecretor **Antagoniști ai receptorilor H2 (H2RA)**	Cimetidina	800 mg X 2/zi 400 mg X 2/zi 150 mg X 4/zi 150 mg X 2/zi, doza de întreținere
	Ranitidina	150 mg X 2/zi
	Famotidina	20-40 mg X 2/zi
	Nizatidina	
Antisecretor **Inhibitori ai pompei de protoni (IPP)**	Omeprazol	Doza standard/ doza dublă 20-40 mg/zi Doza de întreținere 20 mg/zi
	Pantoprazol	40 mg/zi Doza de întreținere 20-40 mg/zi
	Lansoprazol	30 mg/zi Doza de întreținere 15 mg/zi
	Rabeprazol	20 mg/zi Doza de întreținere 20 mg/zi
Prokinetice • cresc presiunea sfincterului esofagian inferior • stimulează golirea gastrică	Metoclopramid	10 mg X 4/zi, cu 15 minute înainte de masă și la culcare
	Domperidon (Motilium)	10-20 mg X 4/zi, cu 15 minute înainte de masă și la culcare

Tratamentul de întretinere al BRGE. Dat fiind ca **BRGE** reprezintă o afecțiune cronică cu o rată inaltă a prevalenței recăderilor după tratamentul inițial, este de obicei necesară instituirea unei terapii de intreținere de lungă durată care să controleze

simptomatologia și sa prevină complicațiile. 20% dintre pacienții cu **BRGE** (în special cei cu **BRGE** endoscopic negativă) necesită pe termen lung numai modificarea stilului de viață și antiacide administrate la nevoie. Totuși, majoritatea pacienților vor necesita IPP în doză standard sau crescute. Tratamentul de întreținere necesită de obicei aceleași doze dovedite eficiente în tratamentul de atac al esofagitei. Pacienții care necesită terapie de întreținere trebuie să efectueze periodic endoscopie digestivă superioară pentru diagnosticarea sindromului Barrett.

Tratamentul chirurgical antireflux

Intervențiile chirurgicale antireflux pot utiliza tehnici laparoscopice (preferate astăzi) sau clasice. Cele mai utilizate procedee sunt fundoplicatura Nissen laparoscopică (360 grade) și fundoplicatura Toupet (270 grade).

Stabilirea indicatiei chirurgicale la pacienții cu **BRGE** poate fi o decizie dificilă deoarece datele care compară rezultatele chirurgiei antireflux cu utilizarea IPP pe termen lung nu au condus la stabilirea unui consens. Argumente în favoarea unei soluții operatorii pentru **BRGE** pot fi:

- eșecul terapiei medicamentoase cu persistența esofagitei cu simptome tipice
- pacienții tineri cu complianța redusă sau intoleranță la tratamentul medical
- simptome persistente legate de regurgitații- laringită, astm, pneumonie de aspirație.

Contraindicațiile tratamentului chirurgical:

- pacienți vârstnici cu comorbidități multiple;
- persistența simptomelor la pacienți la care nu se poate demonstra existența refluxului.
- pacienții la care simptomele funcționale de tipul balonărilor domină tabloul clinic. Acestea se pot agrava dupa realizarea unei fundoplicaturi;
- pacienții cu afectarea severă a peristalticii esofagiene. Aceștia pot dezvolta disfagie severă postoperator.

Rata de succes a chirurgiei antireflux este de 85-90%, cu o recurență a simptomatologiei tipice la până la 10% din cazuri și o morbiditate de 2-8%. Complicațiile principale ale fundoplicaturii sunt reprezentate de disfagie, senzație de balonare sau flatulență care pot afecta semnificativ calitatea vieții. Mortalitatea posteoperatorie este sub 1%.

În ceea ce priveste prevenția cancerului esofagian, studiile nu au aratat o scădere a mortalității prin acest tip de neoplazie după fundoplicatură.

Endoscopia intervențională antireflux

Se încearcă la ora actuală mai multe metode endoscopice de „calibrare” a sfincterului esofagian inferior. Între acestea:

- injectarea de materiale neresorbabile (de exemplu polimeri) în jonctiunea esocardială;
- remodelarea tisulară termală prin radiofrecvență;

• aplicarea endoscopică de dispozitive de sutură;
• calibrarea cu dispozitive endoscopice tip ***EsophyX*** (care realizează fundoplicația transorală nonincizională) cu rezultate promițătoare.

Esofagul Barrett

Definiție

Esofagul Barrett (**EB**) (sinonime: sindrom Barrett, endobrahiesofagul) se definește pe criterii histopatologice prin prezența epiteliului intestinal specializat la nivelul esofagului (metaplazie intestinală a epiteliului esofagian). Actual definiția nu cuprinde localizarea sau intinderea zonei de metaplazie.

Importanta practică a diagnosticării esofagului Barrett rezidă în caracterul sau de leziune premalignă, cu evolutie posibilă spre adenocarcinom esofagian. Incidența anualaă a adenocarcinomului esofagian dezvoltat pe esofag Barrett este de 0,5%.

Epidemiologie

Prevalența esofagului Barrett raportată de studiile endoscopice este de 50/100.000 dar studiile necroptice arata o prevalență de 376/100.000. Cel mai frecvent afectate sunt grupa de varstă 55-65 de ani, sexul masculin (raportul bărbați/femei este de 10:1) și rasa albă față de rasa afroamericană (10:1).

Patogenie

Cauza apariției esofagului Barrett nu se cunoaște cu exactitate. Foarte rar esofagul Barrett poate fi de natură congenitală. Condiția patologică cel mai frecvent asociată cu prezența esofagului Barrett este boala de reflux gastroesofagian (metaplazia intestinală fiind întâlnită la 12% din pacienții cu **BRGE)**. Durata și severitatea refluxului gastroesofagian cresc riscul de dezvoltare a esofagului Barrett. Este de presupus că un rol patogenic important îl are expunderea excesivă a esofagului la acid. Studiile manometrice au demonstrat la acești bolnavi o presiune scazută la nivelul sfincterului esofagian inferior și alte tulburări de motilitate similare celor descrise în cazul pacienților cu **BRGE** și esofagita severa. Totusi, faptul că nu toți pacienții cu **BRGE** și esofagită severă dezvoltă metaplazie Barrett sugerează implicarea și a altor factori determinanti și foarte probabil a unei susceptibilități genetice.

Diagnosticul esofagului Barrett

Diagnosticul de certitudine al esofagului Barrett este dat de examenul histopatologic al pieselor de biopsie din mucoasa esofagiană iar datele clinice sau endoscopice pot furniza doar suspiciuni diagnostice.

Prezentarea clinică

Manifestările clinice ale pacienților cu esofag Barrett nu diferă esențial de cele ale pacienților cu boala de reflux gastroesofagian. În aproximativ 33% din cazuri boala poate evolua asimptomatic. Diagnosticul se pune la momentul apariției complicațiilor (stenoze, ulcere, neoplasm) în 10-20% din cazuri anterior asimptomatice. Procentul relativ mare de bolnavi asimptomatici ar putea fi explicat de scăderea sensibilitatii la acid a epiteliului metaplazic.

Aspecte endoscopice (vezi figurile 5-7)

Riscul de apariție a metaplaziei intestinale face ca efectuarea unei endoscopii digestive superioare cu prelevare de biopsii să fie indicată la următorii pacienți cu **BRGE**:

- pacienții cu modificări endoscopice sugestive pentru sindromul Barrett;
- pacienții cu simptome tipice ale **BRGE** de lungă durată și care au vârsta peste 50 ani;
- esofagita peptică complicată cu stenoze sau ulcere esofagiene;
- pacienții cu **BRGE** și sclerodermie;
- pacienții cu rude de gradul I la care s-a diagnosticat metaplazia Barrett.

Pentru identificarea corectă a esofagului Barrett se impune precizarea anumitor repere endoscopice vizibile la esofagoscopie:

- joncțiunea scuamocolumnară (linia Z) este zona de graniță între mucoasa pluristratificată esofagiană de culoare roz-albicioasă și mucoasa columnară gastrică de culoare roșie;
- joncțiunea esogastrică este reprezentată de extremitatea proximală a pliurilor gastrice și corespunde sfincterului esofagian inferior.

Lipsa de suprapunere anatomică a celor 2 repere ridică suspiciunea endoscopică de esofag Barrett.

Prezența metaplaziei intestinale a epiteliului esofagian este posibilă în următoarele variante decelabile endoscopic:

- esofag Barrett lung – linia Z se extinde la peste 3 cm proximal de joncțiunea esogastrică.
- esofag Barrett scurt – linia Z se extinde la mai puțin de 3 cm proximal de joncțiunea esogastrică.

Esofagul Barrett lung poate prezenta clasic mai multe aspecte endoscopice:

- esofag Barrett circular – linia Z apare ascensionată circumferențial la peste 3 cm de joncțiunea esogastrică;
- esofag Barrett insular – insule de mucoasă hiperemică deasupra liniei Z;
- esofag Barrett „in flacară” – prelungiri proximale ale liniei Z la peste 3 cm de joncțiunea esogastrică.

Studiile clinice au arătat că potențialul malign al esofagului Barrett scurt este mai redus față de cel al esofagului Barrett lung.

Recunoașterea endoscopică al esofagului Barrett poate fi dificilă, tipul de esofag Barrett scurt fiind frecvent nediagnosticat. Alte patologii descoperite endoscopic precum eroziunile esofagiene pot fi greșit interpretate ca esofag Barrett. Tehnici endoscopice speciale (cromoendoscopie) care utilizează colorații intravitale (colorație Lugol, albastru de toluidină, albastru de metilen, indigo carmin) pot crește acuratețea identificării leziunilor suspecte care vor fi biopsiate.

Examenul histopatologic

Examinarea microscopică a pieselor de biopsie prelevate endoscopic furnizează diagnosticul de certitudine al esofagului Barrett în cazul identificarii metaplaziei intestinale. Evidențierea celulelor caliciforme pe fragmentele tisulare examinate

poate facilita diagnosticul, aceste celule neintâlnindu-se la nivelul epiteliului esofagian sau gastric la persoanele sănătoase.

Evoluția metaplaziei Barrett către neoplasmul esofagian se realizează după secvența metaplazie intestinală-displazie-adenocarcinom.

Displazia reprezintă o stare premalignă apărută pe fondul metaplaziei intestinale de care se diferentiaza prin anomalii citologice și arhitecturale. Ea se întâlnește la 5-10% din bolnavii cu esofag Barrett. Clasificarea displaziei se face pe criterii histopatologice de la ușoară (tipul 1 sau de grad scăzut) la severă (tipul 2 sau de grad înalt, considerată ca și cancer *in situ*), așa cum este prezentat în tabelul E.

TABEL E – Clasificarea displaziei asociată metaplaziei Barrett

Gradul displaziei	**Criterii histopatologice**
Negativă	absența displaziei
Nedefinită	modificări epiteliale nedefinite (inflamatorii)
Displazie de grad redus	• nuclei măriți, hipercromatici care își mențin localizarea la polul bazal al celulei • arhitectura criptelor glandulare nu este modificată
Displazie de grad înalt	• nuclei măriți, hipercromatici cu localizări variate în celulă către polul apical (pseudostratificați) • remanierea arhitecturii criptelor glandulare

Perioada de evoluție a diplaziei de grad înalt către adenocarcinomul esofagian nu este bine stabilită iar unele studii indică posibilitatea dezvoltării neoplasmului esofagian direct din focarele de displazie de grad scăzut. Pe de altă parte nu toate displaziile severe progresează catre neoplazie. Totuși, pe piesele de esofagectomie s-a dovedit că displazia de grad înalt poate coexista cu cancerul nediagnosticat bioptic în până la 47% din cazuri.

Transformarea malignă a esofagului Barrett poate fi surprinsă și prin studii de flowcitometrie care identifica aneuploidia sau de studii citogenetice care determină prezența genei p53, asociată cu dezvoltarea adenocarcinomului. Aceste metode diagnostice au însă o sensibilitate limitată și nu sunt utilizate de rutină în practica.

Tratamentul esofagului Barrett

Metodele terapeutice utile în cazul pacienților cu esofag Barrett cuprind: tratamentul medicamentos cu inhibitori de pompă de protoni, tratamentul chirurgical al **BRGE**, esofagectomia și ablația endoscopică. Nu s-a demonstrat că terapia medicamentoasă sau chirurgia refluxului gastroesofagian pot determina regresia metaplaziei intestinale sau preveni dezvoltarea adenocarcinomului esofagian. Obiectivul terapiei antireflux este controlul manifestrailor clinice, vindecarea esofagitei și prevenirea complicațiilor. Pacienții asimptomatici nu vor necesita prin urmare tratament antireflux.

Tratamentul medicamentos necesită de obicei doze mai mari de IPP și perioade de administrare mai lungi fata de cele utilizate la alti pacienți cu boala de reflux.

Tratamentul chirurgical antireflux este indicat la pacienții la care tratamentul medicamentos nu controlează simptomele, la unii pacienți cu complicații peptice

sau la cei cu ablație endoscopică a metaplaziei Barrett în antecedente la care refluxul nu poate fi controlat.

Rezecția esofagiană este indicată în cazul displaziei de grad înalt sau în cazul adenocarcinomului esofagian, la pacienții cu risc chirurgical scazut (prin comorbiditati asociate). Are o morbiditate semnificativă pe termen scurt și o mortalitate de 3-10%.

Strategiile alternative rezectiei esofagiene În cazul pacienților cu displazie severă și risc chirurgical crescut (vârstnici cu comorbidități asociate) cuprind: supravegherea endoscopică periodică la 3 luni pentru surprinderea focarelor de neoplasm esofagian și ablatia endoscopică.

Ablația endoscopică implică indepărtarea endosocopică a tesutului displazic asociată cu tratamentul agresiv cu IPP. Scopul este obținerea reepitelizarii cu epiteliu scuamos pluristratificat. Metodele de ablație endoscopică includ:

- ablația termică prin electrocoagulare multipolară, coagulare cu plasma-argon sau coagulare laser. Necesită ședinte multiple de terapie și se pot complica cu perforații.
- terapia fotodinamică care generează necroza țesutului displazic după impregnarea prealabilă cu un agent fotosensibilizant. Se poate complica cu stenoze.
- rezecția endoscopică mucosală a leziunilor supradenivelate este utilizată și pentru terapia cancerului esofagian precoce, la pacienții care se află în afara indicației chirurgicale.

Protocolul de supraveghere a pacienților cu sindrom Barrett

Având în vedere că evoluția metaplaziei Barrett către neoplasm esofagian nu pare să poată fi influențată de terapia antireflux, se impune supravegherea endoscopică și bioptică periodică. Obiectivul acestui screening este detectarea diferitelor grade de displazie, diagnosticul precoce al adenocarcinomului esofagian, cu modificarea atitudinii terapeutice în consecința și în final, reducerea mortalității prin adenocarcinom esofagian.

Gradul displaziei	Intervalul de supraveghere
Absența displaziei	• se repetă biopsia la un an pentru confirmarea rezultatului negativ • ulterior se practică endoscopie cu biopsie la 3-5 ani
Displazie nedefinită	• se repetă biopsia după 4-8 săptămâni de tratament agresiv cu IPP
Displazia de grad redus (ușoară)	• în primul an se practică biopsie la 6 luni • ulterior dacă gradul de displazie se menține, se practică biopsie anuală
Displazie de grad înalt (severă)	• este indicată confirmarea rezultatului de către un al doilea anatomopatolog • se practică biopsii la 3 luni în cazul pacienților cu comorbidități, fără indicație chirurgicală • se practică ablație endoscopică sau esofagectomie

Bibliografie selectivă

American Society for Gastrointestinal endoscopy. *The role of endoscopy în the surveillance of premalignant conditions of the upper gastrointestinal tract*. Gastrointest. Endosc. 1998; 48:663-668.

Cadière G.B., Rajan A., Germay O., Himpens J. *Endoluminal fundoplication by a transoral device for the treatment of GERD: A feasibility study*. Surg Endosc. 2007 Dec 11, online first DOI 10.1007/s00464-007-9618-9.

Gheorghe Liana, Gheorghe Cristian. *Vademecum în Gastroenetrologie*; Ed Nemira, 2002: 13-25.

Grigorescu Mircea. *Tratat de Gastroenterologie*; Ed Medicală Națională 2001: 238-266.

Kahrilas P.J. and Pandolfino J.E. *Gastroesophageal reflux disease and its complications, including Barrett's metaplasia în Feldman M.M.D.*, Friedman L.S. MD, Sleisenger M.H. MD, eds. Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology, diagnosis, management. Saunders 2002: 599-602.

Kenneth R., De Vault M.D., F.A.C.G. and Donald O. Castell M.D., M.A.C.G. *Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease în Am J Gastroenterol*; 2005; 100:190-200.

Orlando R.C. *Reflux esofagitis*. In Yamada T., alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW, eds. Textbook of Gastroenterology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers. 1999:1235-1263.

Sampliner RE and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Practice guidelines on the diagnosis, surveillance and the therapy of Barrett's esophagus*. Am J Gastroenterol, 1998; 93:1028-1032.

Skinner D.B., Walther B.C., Riddell R.H., Schmidt H., Iascone C., De Meester T.R. *Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases*. Ann Surg 1983.

Spechler S.S., *Barrett's esophagus*. N Engl J Med, 2002;346:836-842.

Weinstein W.M., Ippoliti A.F. *The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets*. Gastrointest Endosc, 1996; 44:91-5.

CAPITOLUL II

CANCERUL ESOFAGIAN

Dr. Adriana Dumitru

Generalități. Prevalență

Cancerul esofagian reprezintă o problemă majoră de sănătate prin incidența sa crescută, la ora actuală fiind cel de-al treilea neoplasm digestiv ca frecvență și totodată în primele zece cauze de cancer în lume. În ultimele două decade incidența adenocarcinomului esofagian a crescut de aproximativ 4-5 ori. Această creștere a incidenței, observată în special în SUA și Europa de Vest, nu a putut fi însă explicată, ipotezele fiind legate de o creștere a frecvenței principalilor factorilor de risc asociați cu apariția adenocarcinomului esofagian.

Actualmente se apreciază ponderea cancerului esofagian la 7% din cancerele digestive. Incidenta cancerului esofagian diferă în funcție de zona geografică și anume de la 1-3 la 100.000 locuitori (Nigeria) la 181 la 100.000 locuitori (Iran). Incidențe mari se înregistreaza în Asia de Vest, Tukmenistan și în centura de incidența geografică a cancerului esofagian numită Asian Esophageal Cancer BELT.

În Europa incidența maximă este în Normandia și Bretania (de 5 ori mai mult decât în Anglia). În SUA prevalența este circa 3-4 la 100.000 locuitori; în România de 4-9 la 100.000 locuitori. Incidența maximă este după 50 ani. Carcinomul epidermoid este mai frecvent la bărbați afroamericani față de adenocarcinomul esofagian, care este mai întâlnit la rasa albă din SUA.

Pe lângă prevalența în creștere, trebuie subliniată mortalitatea sa ridicată datorată în primul rând agresivității sale, dar și a diagnosticării sale în marea majoritate a cazurilor în stadii avansate. Marea problemă a cancerului esofagian este faptul că atunci când apar primele simptome, pacienții se află deja într-un stadiu avansat al evoluției bolii în peste 50% din cazuri. Pe lângă agresivitatea sa, faptul că esofagul nu are seroasă și are un sistem limfatic bine dezvoltat face ca expansiunea malignă să fie mai rapidă. Chiar și tumorile limitate la mucoasă pot prezenta metastaze ganglionare în 3 % din cazuri. Odată ce tumora a ajuns în submucoasă metastazarea ganglionară este prezentă la 30% din cazuri. Dacă este invadată muscularis propria invazia este la 60% din cazuri. Cei mai mulți pacienți se prezintă în stadiul în care

tumora a depășit muscularis propria și a invadat țesutul conjunctivo-grăsos periesofagian, moment în care metastazarea este deja realizată. Ameliorarea prognosticului acestei boli grave ar putea fi obținută prin diagnostic precoce, dar și printr-o identificare cât mai corectă și înlăturarea factorilor de risc implicați în apariția și progresia bolii. Din păcate chiar și metodele de detecție screening și de supraveghere populațională nu sunt încă eficiente pentru a contracara agresivitatea bolii.

Anatomie patologică

Localizarea cancerului esofagian. În 20% din cazuri este localizat în treimea superioară, 40% în treimea medie și 40% în treimea inferioară**.**

Macroscopic există trei forme: infiltrantă, vegetantă (frecvent ulcerată) și ulcerată (vezi figurile 1 și 2). În cancerul avansat, tumora pătrunde dincolo de muscülara profundă, depășește peretele fără seroasă al esofagului și invadează mediastinul. În funcție de sediul inițial al tumorii vor fi invadate: tiroida, trahea, bronhiile, pleura, nervii recurenți, venele mari ale mediastinului, pericardul, diafragma.

Metastazarea limfatică are loc de la submucoasă și este precoce. Extensia metastatică apare întâi la ganglionii periesofagieni apoi, în funcție de sediul tumorii la: ganglionii cervicali, cei traheobronșici sau supradiafragmatici. Diseminarea hematogenă este tardivă în cancerele scuamoase și se efectuează spre ficat, plamâni, os, rinichi si suprarenală.

Tumorile esofagiene maligne se clasifică în epiteliale și non-epiteliale, iar din grupul celor epiteliale, cele mai reprezentative sunt: carcinomul scuamos, adenocarcinomul și adenocarcinomul joncțiunii esogastrice. Asupra celei de-a treia entități – adenocarcinomul joncțiunii esogastrice, au existat și există încă multiple controverse, dar conform datelor recente din literatură, el este considerat o entitate clinică distinctă, fiind împărțit, conform clasificării lui Siewert, în două subtipuri: subtipul I – adenocarcinom al esofagului distal și subtipul II – adenocarcinom al cardiei. Deși cu o epidemiologie diferită, cele două subtipuri au mecanisme etiopatogenice comune, implicarea metaplaziei intestinale și a refluxului gastroesofagian fiind observate în ambele, chiar dacă într-o mai mică măsură în cazul adenocarcinomului cardial.

Conform unui nou consens și adenocarcinoamele gastrice subcardiale au fost incluse în cadrul adenocarcinoamelor joncțiunii esogastrice pe baza similitudinii etiopatogenice cu primele două categorii, constatându-se apariția metaplaziei intestinale și în această regiune și rolul minor al infecției cu Helicobacter pylori. Spectrul factorilor etiopatogenici ai adenocarcinomului esofagian este larg și se deosebește în mare măsură de cel al factorilor implicați în dezvoltarea carcinomului scuamos esofagian.

Etiopatogenia

1. Esofagul Barrett

Esofagul Barrett se definește ca metaplazia intestinală a epiteliului esofagian, fiind în majoritatea cazurilor o consecință a bolii de reflux. Circa 10% din pacienții

care au boala de reflux pot dezvolta esofag Barett. În mai mică măsură se poate datora altor factori care determină injuria mucoasei esofagiene, precum fumatul sau consumul excesiv de etanol sau poate fi congenital.

Inițial, esofagul Barrett era definit doar pe baza descrierii endoscopice a unei zone de epiteliu columnar de peste 3 cm. Recent, s-a subliniat că rolul cel mai important în definirea esofagulul Barrett îl are obiectivarea histopatologică a metaplaziei intestinale. În acest context, s-a elaborat o nouă clasificare ce combină criteriile endoscopice cu cele histologice, esofagul Barrett putând fi divizat în trei categorii distincte:

- esofagul Barrett lung – zona de metaplazie intestinală depășește cu mai mult de 3 cm joncțiunea esogastrică;
- esofagul Barrett scurt – zona de metaplazie intestinală depășește cu mai puțin de 3 cm joncțiunea esogastrică;
- metaplazia intestinală a joncțiunii esogastrice – endoscopic joncțiunea scuamo-columnară și cea esogastrică au aceeași localizare, dar examenul histopatologic detectează arii de metaplazie intestinală în jurul joncțiunii esogastrice.

Evoluția de la metaplazie intestinală la adenocarcinom esofagian este treptată, descriindu-se grade variate de displazie: joasă, nedefinită și înaltă. Progresia de la displazie la adenocarcinom survine atunci când celulele neoplazice depășesc membrana bazală și se corelează într-o măsură variabilă cu severitatea displaziei. Identificarea pacienților cu riscul cel mai crescut de apariție a unui adenocarcinom esofagian se realizează cel mai bine la ora actuală prin folosirea tehnicilor de citometrie în flux.

Conform datelor din literatură, riscul de apariție a adenocarcinomului esofagian la pacienții cu esofag Barrett este de aproximativ 30-125 de ori mai mare decât în populația generală. Atunci când pacientul are esofag Barett „șansa" să dezvolte un cancer este de 0,5% pe an.

Rolul alcoolului și al fumatului în această privință rămâne controversat, existând atât argumente pro, cât și contra, în timp ce obezitatea pare să fie un factor de risc dovedit în special la pacienții tineri și nefumători cu esofag Barrett.

2. Refluxul gastroesofagian

Refluxul gastroesofagian este principala cauză a esofagului Barrett. Riscul de apariție și ulterior de progresie a esofagului Barrett la adenocarcinom se corelează în mod evident cu frecvența și severitatea episoadelor de reflux acid.

Cu toate acestea, studii recente au demonstrat că nu în toate cazurile se descrie evoluția clasică: boala de reflux gastroesofagian – esofag Barrett – displazie – adenocarcinom esofagian, existând și situații în care neoplazia apare fără a se putea identifica o metaplazie intestinală anterioară. Astfel, s-a dovedit că refluxul gastroesofagian este un factor independent de risc al adenocarcinomului esofagian.

În contrast, se știe la ora actuală că, atât refluxul gastroesofagian, cât și esofagul Barrett nu sunt implicate în etiopatogenia carcinomului scuamos esofagian.

Parametrii refluxului esofagian asociați cu un risc crescut de inducere a adenocarcinomului sunt: frecvența, severitatea și durata simptomelor bolii de reflux.

Uneori refluxul gastroesofagian apare în contextul unei hernii hiatale, cele două condiții putând fi asociate, dar hernia hiatală în sine nu s-a dovedit a fi un factor etiopatogenic al adenocarcinomului esofagian. De asemenea, s-a dovedit că esofagita, consecință a refluxului gastroesofagian, nu este în absența metaplaziei intestinale, un factor predictiv al dezvoltării adenocarcinomului esofagian.

Spre deosebire de esofagul Barrett, a cărui progresie spre adenocarcinom poate fi influențată de anumiți factori asociați, în cazul refluxului gastroesofagian, evoluția spre neoplasm pare să fie independentă de acțiunea altor factori precum fumatul, excesul de alcool sau indicele de masă corporală.

Supravegherea endoscopică periodică a pacienților cu boală de reflux esofagian contribuie la detectarea neoplasmelor într-un stadiu precoce, posibil curabil, ceea ce duce la creșterea supraviețuirii; cu toate acestea la ora actuală nu există un consens asupra protocolului de screening endoscopic la această categorie de pacienți.

3. Infecția cu Helicobacter pylori

Spre deosebire de primele două entități discutate, infecția cu Helicobacter pylori se pare că are un rol protector împotriva malignizării esofagiene. Studiile au dovedit corelația dintre infecția cu Helicobacter pylori, în special tulpina cagA+ și adenocarcinomul gastric, cu excepția celui localizat la nivelul cardiei. În contrast, infecția cu aceeași tulpină de Helicobacter pylori (cagA+) s-a observat că reduce riscul de apariție a adenocarcinomului esofagian și a celui cardial. Nu se cunoaște exact mecanismul prin care infecția cu Helicobacter pylori, tulpina cagA+ protejează împotriva apariției adenocarcinomului esofagian, dar se pare că acesta este legat de producerea unei gastrite atrofice ce determină aclorhidrie și reducerea consecutivă a refluxului acid în esofag.

4. Disfuncțiile motorii esofagiene

Achalazia este o afecțiune motorie esofagiană ce implică musculatura netedă și care s-a dovedit a fi asociată cu un risc crescut de carcinom scuamos esofagian, în special atunci când se caracterizează printr-o evoluție de lungă durată.

Sclerodermia este o boală sistemică ce se caracterizează printr-o fibroză extensivă a pielii, tractului gastrointestinal și a altor organe. Depunerea de colagen în cele două treimi inferioare ale esofagului și îngroșarea difuză a mucoasei au drept consecință disfuncția sfincterului esofagian inferior, urmată de reflux esofagian important și, posibil, de apariția esofagului Barrett. În acest context, s-a observat o incidență crescută a adenocarcinomului esofagian la pacienții cu sclerodermie. De aceea, pacienții cu sclerodermie și boala de reflux esofagian ar trebui incluși într-un program de screening endoscopic, cu prelevare de biopsii.

5. Medicamentele

Medicamentele care reduc presiunea sfincterului esofagian inferior, determinând reflux gastroesofagian, au fost incriminate în patogenia adenocarcinomului esofagian. De aceea, s-au efectuat numeroase studii în acest sens care au inclus mai multe clase

de medicamente: blocantele canalelor de calciu, antidepresivele triciclice, ß-agoniștii, aminofilina, anticolinergicele, benzodiazepinele, nitroglicerina și inhibitorii de receptori H2. Spre deosebire de blocantele canalelor de calciu, la care nu s-a observat o creștere a riscului de neoplasm esofagian, în cazul aminofilinei și ß-mimeticelor studiile au confirmat o creștere a acestui risc de aproximativ 2-3 ori, în special atunci când folosirea lor este îndelungată - peste 5 ani. Aceasta poate explica, cel puțin într-o anumită măsură, asocierea, într-un număr mare de cazuri (~80%), a astmului bronșic cu o incidență crescută a bolii de reflux.

7. Fumatul și alcoolul

Fumatul este un factor de risc important al adenocarcinomului esofagian. Incidența acestuia la fumători este de peste 2 ori mai mare decât la nefumatori, riscul crescând direct proporțional cu durata și numărul de țigări consumate. Creșterea riscului este mult mai mică decât în cazul carcinomului scuamos esofagian (pentru care riscul fumătorilor este de 5-10 ori mai mare), dar interesant este faptul că, spre deosebire de reducerea progresivă a riscului de carcinom scuamos după întreruperea fumatului, riscul de adenocarcinom rămâne ridicat și la 30 de ani după momentul opririi. O posibilă explicație a acestui fenomen este aceea că fumatul, prin mutațiile genei p53, este un factor carcinogenic implicat în stadiile precoce ale proliferării tumorale în cazul adenocarcinomului și în stadii diferite în cazul carcinomului scuamos.

8. Dieta și obezitatea

Dieta. O alimentație bogată în fructe și legume proaspete cu conținut crescut de vitamina C, alături de o dieta bogată în fibre vegetale constituie factori protectori împotriva adenocarcinomului esofagian și a neoplaziilor, în general.

În contrast, nu s-a observat o asociere între adenocarcinomul esofagian și alte variabile din dietă precum: totalul de calorii, aportul lipidic zilnic, numărul de mese pe durata unei zile, consumul de ceai și cafea.

Obezitatea este un important factor de risc al adenocarcinomului esofagian, în special la nefumători și la persoanele tinere. Obezitatea prelungită favorizează, prin creșterea presiunii intraabdominale, refluxul gastroesofagian și apariția esofagului Barrett, dar un indice de masă corporală crescut s-a dovedit a fi și un factor de risc independent în producerea adenocarcinomului.

9. Alți factori

Leziunile postcaustice, cancere cap, gât și orofaringe, boala celiacă, Tylosis-ul palmar, diverticolul Zenker, papiloma virus-urile- sunt considerați factori de risc în dezvoltarea cancerului esofagian.

Genetică și biologie moleculară în cancerul esofagian

Evoluția de la metaplazie intestinală la displazie și ulterior la adenocarcinom esofagian este variabilă, ea depinzând de factorii genetici ce induc anomalii de expresie ale unor molecule cu rol modulator asupra funcțiilor celulare.

Instabilitatea genomică precede anomaliile histologice în cancerul esofagian, metoda optimă la ora actuală de detectare a populațiilor celulare cu cantități anormale de ADN și, deci, cu anomalii genetice fiind citometria în flux.

Consecutiv modificărilor ADN-ului, celula metaplazică din esofagul Barrett devine capabilă să își furnizeze singură semnalele de creștere să ignore semnalele de inhibarea creșterii, să evite apoptoza, să replice fără limite și să susțină angiogeneza.

Anomaliile cromozomiale detectate prin citometria în flux și considerate factori predictivi ai progresiei de la metaplazie intestinală la adenocarcinom esofagian, independent de gradul displaziei, sunt aneuploidia și tetraploidia.

Aneuploidia nu se corelează cu o anume mutație genetică, dar reflectă modificările în structura ADN-ului datorate instabilității genomice, ea fiind prezentă în ~90% dintre adenocarcinoamele esofagiene.

Deși anomaliile detectate prin citometria în flux par să constituie markeri precoce și specifici ai evoluției spre adenocarcinom, această tehnică nu poate fi aplicată încă în practica clinică. În plus, decizia de tratament nu poate fi luată doar pe baza acestor anomalii, existând și cazuri în care pacienții cu modificări ale citometriei în flux, urmăriți pe termen lung, nu au evoluat spre displazie de grad înalt sau neoplazie. Heterogenicitatea genetică ce caracterizează progresia de la metaplazie intestinală la adenocarcinom se manifestă prin:

1. **activarea oncogenelor** c-erb-b2 și cmyc.
2. **inactivarea genelor supresoare tumorale** p53, p16, APC, în principal printr-un mecanism numit **„pierderea heterozigotismului”**.
3. **expresia crescută a telomerazei**, enzima ce se corelează cu proliferarea celulară necontrolată, în special a celulelor maligne, și a **genei triadei histidinei fragile**.
4. **expresia anormală a moleculelor de adeziune celulară** – E-caderina și ß-catenina, corelată cu apariția metastazelor, ca urmare a invazivității crescute a celulelor tumorale.
5. **acumularea factorului de creștere a endoteliului vascular și a factorului de creștere fibroblastică**, cu rol in angiogeneză. Ei au factori predictivi ai progresiei la adenocarcinom esofagian, alături de **exprimarea în exces a TGF-a și a factorului de creștere epidermică.**
6. **radicalii liberi de oxigen** produși în exces ca urmare a refluxului gastroesofagian, mai ales când se asociază și un aport excesiv de fier, sunt implicați atât în metaplazia intestinală, cât și în carcinogeneză, stresul oxidativ producând variate alterări în structura ADN-ului.

Un rol în patogeneza adenocarcinomului esofagian pare să îl aibă și intensificarea activității ciclooxigenazei 2, enzimă implicată în exacerbarea proliferării, în angiogeneză și în evitarea apoptozei.

Tabloul Clinic

Carcinomul scuamos esofagian invadează de obicei, treimea superioară și mijlocie a esofagului, în timp ce adenocarcinomul esofagian ocupă mai ales treimea inferioară.

Disfagia este simptomul comun (90% din cazuri) urmat de odinofagie (50%). Aproximativ 75% dintre pacienți acuză scădere ponderală, astenie fizică marcată și inapetență. Din păcate pentru toate aceste simptome de debut boala se află adesea într-un stadiu invaziv, corespunzând unor posibilități de abordare în marea majoritate paliative și nu curative, fapt care finalmente marchează sumbru prognosticul individului.

Odinofagia coincide cu ulcerarea tumorii esofagiene. Durerea retrosternală prezentă în stadiul inițial al bolii se accentuează pe măsură ce tumora invadează structurile neuromediastinale.

În cazul în care tumora se situează la nivelul joncțiunii eso-gastrice poate mima achalazia și se denumește pseudoachalazie.

Cancerul esofagian și mai ales carcinomul scuamos, este o tumoră invazivă și evoluează relativ precoce cu tuse, dispnee și voce răgușită.

Tusea și pneumonia suspicionează fistula esofago respiratorie care apare însă la 5% dintre pacienți.

Pe măsură ce tumora invadează structurile învecinate apar metastaze pulmonare, osoase și cerebrale.

Clasificarea TNM

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) stadializează cancerul esofagian în funcție de invazia tumorii și invazia ganglionară precum și prezența metastazelor.

Tumora primara (T)

Tx – tumora nu poate fi dovedită
To – tumora nu se poate pune în evidență
Tis – carcinom in situ
T1 – tumora invadează lamina proprie (T1a) și submucoasa (T1b)
T2 – tumora invadează musculara proprie
T3 – tumora invadează adventicea
T4 – tumora invadează structurile adiacente

Ganglionii limfatici regionali (N)

Nx – ganglionii nu pot fi evidențiați
No – fără ganglion regional metastazat
N1 – metastazarea unui ganglion regional

Metastaze la distanță

Mx – metastazele nu pot fi demonstrate
Mo – nu sunt metastaze la distanță
M1 – metastaze la distanță

Stadiu

Stadiul 0 – Tis N0M0
Stadiul I – T1NoMo
Stadiul IIA – T2N0M0/T3NoMo
Stadiul IIB – T1N1M0/TN1M0
Stadiul III – T3N1Mo/T4 oricare NMo
Stadiul IV – oricare T oricare NM1

Diagnostic

Cancerul esofagian precoce este în general asimptomatic. Foarte rar leziunea malignă poate determina anemie prin hemoragie digestivă superioară.

Suspiciunea unui cancer esofagian apare la un pacient ce prezintă cronic simptomatologie de reflux gastroesofagian și în ultimul timp acuză disfagie, scădere ponderată, inapetență.

Examenul clinic nu aduce elemente specifice. Se pot palpa ganglioni superficiali în cazul metastazelor ganglionare. Hepatomegalia poate apărea în cazul metastazelor hepatice multiple.

Examenele de laborator pot decela o anemie secundară, hipoalbuminemie, hipercalcemie datorată metastazelor osoase și apare în carcinomul scuamos esofagian. Enzimele hepatice, fosfataza alcalină și timpul de protrombină pot fi modificate în cazul existenței metastazelor osoase.

Radiografia pulmonară

Se efectuează la pacienții care prezintă clinic tuse, durere retrosternală și poate evidenția fistula esobronșică și metastaze pulmonare.

Tranzitul baritat (vezi figurile 3, 4, 5)

Poate pune primul diagnostic, poate evidenția gradul de stenoză(parțială sau completă) precum și prezența unei fistule eso-bronșice. În acest caz este preferat bariul deoarece, se consideră că, gastrografinul poate produce edem și inflamație la nivelul alveolelor pulmonare și implicit pneumonie de aspirație.

Endoscopia digestivă superioară însoțită de biopsie este principala metodă de diagnostic în cazurile de suspiciune de cancer esofagian.

Ecoendoscopia este investigația prin care cancerul esofagian poate fi stadializat deoarece precizează gradul de extensie al tumorii la nivelul peretelui dar și detalii legate de caracterul adenopatiilor. EUS ghidată poate confirma adenopatiile neoplazice prin puncționare tehnica FNA-fine needle aspiration-. Ecoendoscopia are un rol important în alegerea pacienților candidați la terapia de rezecție mucosala (T1), la tratamentul chirurgical, la terapii fotodinamice sau metode paliative. De asemenea, pot fi evaluate leziunile neoplazice la care s-a asociat chimio și radioterapia. Un studiu multicentric retrospectiv efectuat pe 79 de pacienți a arătat că ecoendoscopia față de CT are o acuratețe superioară în diagnosticul dar și în tratamentul neoplasmului esofagian stadiu T4 (88% vs. 44%).

Tomografia computerizată arată gradul de extensie și metastazare al cancerului esofagian. Prin dezvoltarea ei generală și acuratețea ei, computer tomografia este metoda cea mai utilizată în stadializarea cancerului esofagian.

PET (Positron Emission Tomography) este o altă metodă de diagnostic al cancerului esofagian mai ales în stadii avansate. Metoda folosește fludeoxyglucoza F18 care se fixează la nivelul ariei neoplazice și selectează astfel leziunile curabile chirurgical.

Deși tehnicile de diagnostic si stadializare a cancerului esofagian sunt multe și diverse, trebuie reținut că endoscopia digestivă superioară cu biopsie și computer-tomografia reprezintă baza diagnosticului pozitiv si de stadializare pentru acestă boală.

Tratamentul cancerului esofagian

Tratamentul poate fi chirurgical, radio/chimioterapia și metodele endoscopice. Terapia diferențiată pe stadii este o abordare în scop curativ și paliativ. Toate acestea sînt ghidate de raportul risc beneficiu și de experiența centrului de tratament. Există trei categorii de pacienți în funcție de stadiul tumorii esofagiene, iar acestea implică principii terapeutice diferite:

1. Pacienții cu cancer esofagian precoce (stadiile 0, I, IIA) sunt curabili prin tratament chirurgical.

Rezecția și ablația endoscopică se pot efectua cu succes în stadiul 0 și I.

Mucozectomia endoscopică se efectuează la pacienții cu cancer esofagian limitat la mucoasă.

Metoda „lift and cut" folosește injectarea unei soluții saline în submucoasă urmata de formarea unui pseudopolip care este rezecat prin polipectomie.

Procedura prezintă risc de sângerare și perforație.

2. Pacienții cu cancer esofagian avansat (stadiile IIB și III) beneficiază de tratament combinat chirurgical, chimio- și radioterapie dar fără o creștere semnificativă a supraviețuirii.

Un studiu retrospectiv pe 135 pacienți a arătat că terapia combinată radio și chimioterapie înainte de operație crește rata de supraviețuire (16 luni vs. 11 luni).

Chimioterapia folosește 5-fluorouracil și mitomycina.

3. Pacienții cu cancer esofagian avansat (stadiul IV) pot beneficia în scop paliativ de radio- și chimioterapie.

Tratamentul chirurgical

Procedurile chirurgicale variază în ceea ce privește rezecția tumorală și refacerea tractului digestiv.

Procedura radicală este rezecția curativă „în bloc" a tumorii urmată de excizia ganglionilor limfatici loco regionali. Pacienții eligibili pentru asemenea procedură trebuie să îndeplinească următoarele criterii (propuse de DeMeester):

- limitarea extensiei tumorale la peretele esofagian;
- vârsta sub 75 ani;
- VEMS peste 1,5 L;
- Fracția de ejecție de peste 40%.

Se realizează anastomoza eso-gastrică prin interpoziție de colon.

Radioterapia

Radioterapia este indicată la pacienții cu boală avansată locoregional sau metastatică precum și pacienților cu risc operator crescut și vârstnicilor. Carcinomul scuamos esofagian este sensibil la radioterapia externă. Contraindicațiile radioterapiei sunt: fistula eso-traheala, mediastinita sau hemoragia digestivă superioară.

Chimioterapia

Chimioterapia este eficientă în cancerul esofagian avansat și cel metastatic în combinație cu radioterapia și cu tratamentul chirurgical. Atât adenocarcinomul cât și carcinomul esofagian sunt sensibile la chimioterapie.

Metode endoscopice

Metodele endoscopice sunt destinate paliației disfagiei la pacienții cu cancer esofagian avansat. Alegerea metodei depinde de anatomia stenozei, preferința pacientului și experiența centrului terapeutic.

Metodele terapeutice pot fi:

- mecanice și anume dilatarea cu bujii din policlorura de vinil și plasarea de endoproteze din plastic sau metal (vezi figurile 6, 7, 8, 9, 10).
- termice care cuprind electrocauterizarea mono- și bipolară, terapia laser NdYAG și coagularea în plasma argon.
- chimice care constau în injectarea de agenți slerozanți (alcool absolut) în masa tumorală

Terapia fotodinamică

Procedura se bazează pe efectul citotoxic al unor substanțe care au fost activate prin energii non-termale, de tipul laserilor. Practic se administrează un agent ce poate fi fotosensibilizat, agent ce este inițial captat selectiv de celula tumorală și activat cu unde laser eliberate în apropierea leziunii. Un exemplu de substanță este photophyrina(o substanță din clasa hemato-porfirinelor) activată de laser Nd:YAG – tehnică acceptată de FDA pentru paliația disfagiei.

Bibliografie selectivă

Cabrera R.A., Chaves P., Crespo M., *Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: could the characteristics of adjacent intestinal*.

Cameron A.J., Souto E.O., Smyrk T.C., *Small adenocarcinomas of the esophagogastric junction: association with intestinal metaplasia and dysplasia*. Am J Gastroenterol 2002, 97: 1.375-80.

Ginsberg G.G., Fleischer D.E., *Esophageal tumors*. In: Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H., Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 7th Ed., Philadelphia, Saunders, 2002, p 647-71.

Inoue H., Rey J.F., Lightdale C., *Lugol chromoendoscopy for esophageal squamos cell cancer*. Endoscopy 2001.

Lightdale C.J., *Esophageal cancer (Practice guidelines)*. Am J Gastroentrology 1999.

Macdonald C.E., Wickes A.C. & Playford R.J., *Final results from a ten-year cohort of patients undergoing surveillace for Barett's metaplasia; little value but major costs*.

Nakamura T., Ide H., Eguchi R., *Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a summary of responses to a questionnaire on adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction in Japan*. Dis Esophagus 2002, 15: 219-25.

Rustgi A.K., *Esophageal neoplasms*. In Yamada T., Alpers D.H., Laine L., *Owyang Text book of gastroenterology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers 1999.

Schrump D.S., Altorki N.K., Forastiere A.A., Minsky B.D. *Cancer of the Esophagus*. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Ye W., Chow W.H., Lagergren J., *Risk of Adenocarcinomas of the Esophagus and Gastric Cardia in Patients With Gastroesophageal Reflux Diseases and After Antireflux Surgery*. Gastroenterology 2001, 121: 1.286-93.

CAPITOLUL III

ULCERUL GASTRODUODENAL

Şef lucrări dr. Gabriel Constantinescu

I) DEFINIŢIE

Este definit ca o pierdere de substanţă a peretelui care depăşeşte muscularis mucosae. Definiţia are o bază histologică. În ciuda acestui impediment evident, diagnosticul este pus pe aspectul macroscopic unde leziunea, în afară de diametru, trebuie să creeze o anumită senzaţie de profunzime. În afară de criteriul de adâncime mai este în discuţie şi criteriul dimensiunii: un ulcer are mai mult de 5 mm în diametru. Prin antiteză cu ulcerul, eroziunea este superficială şi mai mică de 5 mm. Ulcerul poate apare pe orice segment de la esofag la rect.

II) CONSIDERAŢII GENERALE

De la începutul secolului şi până în anii '50 incidenţa bolii ulceroase a crescut. De atunci şi pană în prezent incidenţa şi prevalenţa sunt în continuă scădere care este foarte semnificativă. În ţările cu medicină dezvoltată chirurgia electivă a ulcerului a scăzut cu 80-95% în ultimele trei decade. La ora actuală peste 95% din operaţii sunt efectuate pentru complicaţiile ulcerului. Mecanismul prin care s-a produs această scădere importantă a prevalenţei este necunoscut. Terapia clasică medicală sau chirurgicală nu pare să fi jucat vreun rol. Este posibil ca folosirea pe scara largă a antibioticelor (asociere iniţial fără logică dar apoi corelată cu eradicarea infecţiei cu Helicobacter) şi îmbunătăţirea condiţiilor casnice de igienă, să fi contribuit la acest declin. Şansa unui individ de a face ulcer în timpul vieţii este 11%-20% pentru bărbaţi şi 8-11%pentru femei. În SUA anului 2001 – prevalenţa ulcerului **H.p.+** era cotată la cifra de 1%. Circa 1,5-2 milioane de americani au un ulcer activ în acelaşi timp. În Japonia raportul ulcer gastric – ulcer duodenal este 1,5/ 1 în timp ce în ţările vestice este invers. Cu toate progresele în domeniul diagnosticului şi tratamentului bolii se pare că mortalitatea este puţin modificată faţă de cea din anii '30. În orice caz rata deceselor la sfârşitul anilor 90 era egală cu cea de la sfârşitul anilor 70.

Exista însă o diferență legată de contingentul de decese, care are o vârstă cu 20-30 de ani mai mare, deoarece actualmente ulcerul apare frecvent la vârste înaintate(fapt explicabil în principal de creșterea continuă a consumului de AINS). Așa se explică și menținerea la cote aproape neschimbate a mortalității. Deși tehnica medicală (diagnostic și tratament) este incontestabil net superioară, abordarea unor bolnavi la vârste înaintate face ca mortalitatea să nu fie mult ameliorată. Un alt fapt care mai trebuie amintit este creșterea numărului de ulcere complicate, mai ales cel hemoragic, care la vârste înaintate a crescut de 2-3 ori. În această idee trebuie menționat faptul că deși rata infecției cu Helicobacter este în scădere și deși acum se folosesc din ce în ce mai mult AINS cox 2 selective, rata profilaxiei bolilor cardio-vasculare cu aspirină este în creștere și se știe deja că riscul unei HDS majore la pacienții care iau profilaxie cu aspirină la doze mici este de 2,5% pe an.

III) SECREȚIA ACIDĂ

Este realizată de celula parietală, care reprezintă 16% din volumul mucoasei. Celula parietală are trei receptori principali care stimulează secreția acidă: acetilcolinici, histaminici și gastrinici. Pentru receptorii acetilcolinici(care sunt efectorii răspunsului vagal) mesagerul de ordin secund este calciul și calmodulinele, pentru cei histaminici sistemul adenilatciclaza – cAMP, pentru cei gastrinici nu este bine cunoscut. Mecanismul reglării acide are în final pompa de protoni care este alimentată de ATP-aza K+-H+ cu o GM de 110.000 daltoni. Elaborarea HCl se face printr-un efort energetic intens care creează un gradient de concentrație al ionului de hidrogen de la 0,5 mEq/l plasma, la 160 mEq/l în sucul gastric. Practic concentrarea în interiorul canaliculelor celulei parietale este de 4.000.000 de ori. Producția ionului de hidrogen se face din bicarbonat prin intermediul anhidrazei carbonice. Clorul este și el secretat contragradient de la 100 mmol/l plasmă la 160 mmol/l suc gastric, utilizând mecanismul pompei de clor.

Cercetările efectuate în ultimii zeci de ani au relevat modificări importante ale secreției acide sintetizate mai jos (după Sleisenger):

Pentru **ulcerul duodenal**:

- Creșterea masei de celule gastrice parietale;
- Debitul acid maximal crescut;
- Debitul de acid stimulat alimentar crescut;
- Debitul acid bazal crescut;
- Debitul acid diurn și nocturn crescute;
- Nivelul bazal al gastrinei serice crescut;
- Nivelul seric al gastrinei stimulate de mese sau GRP(gastrin releasing peptide) crescute;
- Nivelul seric al pepsinogenului I crescut;
- Rata evacuării gastrice pentru lichidene crescute;
- Producția de bicarbonat de către duodenul proximal scăzută.

Pentru **ulcerul gastric**:

- Creșterea nivelului seric de pepsinogen II;
- Exagerarea refluxului duodenogastric;
- Scăderea numărului celulelor gastrice parietale;
- Scăderea debitului acid maximal.

Trebuie menționat că deși în trecut aceste modificări erau considerate ca fiind cauza bolii ulceroase, actualmente cea mai mare parte a lor este explicată de majoritatea cercetătorilor prin prezența infecției H.pylori. Eradicarea infecției normalizează cea mai mare parte a acestor anomalii.

IV) MECANISMELE DE APĂRARE GASTRICE

Pentru a-și exercita funcțiile fiziologice de digestie stomacul trebuie să secrete acid (până la pH foarte acid de circa 1,5-2) precum și enzime de digestie a principiilor alimentare. În același timp stomacul utilizează o serie de mecanisme fiziologice de autoapărare care împiedică autoagresiunea clorhidro-peptică. Cel mai important este **secreția de mucus** care este un film glicoproteic special polimerizat, de 0,5-0,6 mm, care acoperă epiteliul gastric. Acest strat de mucus este secretat de celula epitelială. Practic la suprafața mucoasei gastrice mucusul ia contact cu mediul puternic acid, în timp ce fața internă, supraepitelială, a stratului de mucus este un mediu cu pH către neutru. **Secreția de bicarbonat**, realizată tot de celula epitelială, are rolul de a tampona secreția acidă și în special retrodifuziunea ionilor de hidrogen cu care intră în reacție neutralizând-ui. Alt mecanism de apărare este **stratul celulelor epiteliale** care realizează dispozitive foarte strânse de conexiune intercelulară. **Membrana celulelor epiteliale** reprezintă și ea un mecanism important antiagresiune. **Irigația** este și ea un factor important; o nutriție bună este substratul reepitelizării fiziologice normale. În același timp fluxul de sânge are ca scop spălarea mediului interstițial de hidrogen-ionii netamponați, care au „scăpat" de bariera celorlalte mecanisme de apărare.

V) ETIOPATOGENEZA

Este un domeniu încă controversat. La începutul secolului se credea că dieta și stress-ul sunt factori etiologici majori în ulcerogeneză. Pacienții erau internați, li se recomanda repaus la pat și „dieta de cruțare digestivă". Chiar și la ora actuală mulți pacienți și chiar doctori au convingerea că programul neregulat de mese, sau o anumită calitate a acestora, provoacă ulcerul. În anii '50 cercetătorii au atras atenția pe problema hiperacidității și corolarul ei, utilizarea de antiacide. Până la începutul anilor '80, ulcerul fost gândit etiopatogenic ca o boala multifactorială, care modifică în diferite grade balanța între factorii de apărare și cei de atac. Hiperaciditatea a fost protagonista oricărei teorii ulcerogenetice, creeînd chiar binecunoscutul dicton al lui Schwartz (enunțat în 1910), care a devenit mai apoi dogmatic: „*No acid, no ulcer*".

Așa cum am amintit ulcerul era privit ca un dezechilibru multifactorial între factorii de atac și cei de apărare, la omul normal ei coexistând intr-un echilibru, în așa numita „pace armată” a lui Lambling.

Deși etiopatogenia ulcerului a consacrat până nu de mult numeroși factori, **actualmente se consideră că importanți sunt numai doi**: infecția cu Helicobacter pylori și utilizarea de antiinflamatoare nonsteroidale.

Ca urmare a studiilor complexe efectuate recent, factorii implicați cu certitudine în ulcerogeneză sunt:

a) Factori majori (ca frecvență și importanță) – infecția cu **H.p.** și consumul de AINS.

b) Factori minori – fumatul (cotat ca factorul numărul trei ca pondere în ulcerogeneză), sindromul Zollinger-Ellison, dieta fără rezidii, deficientele dietetice în acizi polinesaturați, infecțiile virale (ex, cea cu herpes simplex, citomegalovirus), consumul de cocaină, stressul, staza venoasă, refluxul duodeno-gastric, ischemia, diminuarea secreției de prostaglandine protectoare cu vârsta.

c) Medicamente în afară de AINS: 5 – fluoro-uracil, clorura de potasiu tb, alendronat, risedronat.

d) Factori ce țin de mediu: s-a observat că o dietă bogată în fructe proaspete și vegetale reduce semnificativ prevalența gastritei corporeale. Ca urmare rata apariției ulcerului și a cancerului gastric este mai mică deși cea a ulcerului duodenal este mai mare. Prin contrapondere, dieta cu produse casnice conservate sau condimentate favorizează dezvoltarea pangastritei atrofice, cu apariția de ulcer și cancer gastric dar cu scăderea incidenței ulcerului duodenal.

e) Factorii individuali posibil implicați în patogeneza bolii ulceroase includ:
- masa de celule parietale genetic determinată;
- polimorfismul genic al citokinelor implicate în răspunsul inflamator;
- susceptibilitatea la infecția **H.p.**

f) Boli asociate cu boala ulceroasă: boli pulmonare cronice, ciroza hepatică, deficitul de alfa 1 antitripsină, fibroza chistică, insuficiența renală cronică, mastocitoza sistemică, boli mieloproliferative cronice cu bazofilie.

g) Idei desuete etiopatogenice în ce privește boala ulceroasă:

Alcoolul. Mulți clinicieni și o mare parte a populației au convingerea că alcoolul este un factor ulcerigen. Ideea derivă și din testele clasice de fiziologie care utilizau alcoolul ca factor de stimulare a secreției gastrice. Deși berea și vinul stimulează cert secreția acidă, deși efectul toxic al alcoolului concentrat pe mucoase este binecunoscut, alcoolul este puțin implicat în ulcerogeneză.

Dieta. Nu există nici un studiu care să confirme vreo legătura între dietă și ulcer și nici un rol curativ al acesteia în boala ulceroasă. Postul prelungit, masa zilnică unică la orele serii, nu reprezintă factori implicați în acesta boală. Cafeaua, alimentele prăjite, condimentele, ceaiul, coca cola, nu sunt ulcerigene.

Medicația cortizonică. Nu există dovezi care să ateste efectul ulcerigen al corti-zonilor și ca urmare „frica” de a administra preparate cortizonice sub rezerva producerii unui ulcer nu are justificare.

V. a.1.) ANTIINFLAMATOARELE NESTEROIDALE

V. a.1.1. Generalități

Sunt una din cele mai utilizate clase de medicamente din lume. Producția anuală mondială de aspirină este de cca. 100.000 tone. În S.U.A. există 200 de produse cu aspirină și ibuprofen. AINS sunt unele din cele mai utilizate droguri peste vârsta de 60 de ani. Circa unul din cinci americani face cel puțin o cură terapeutică pe an cu AINS iar peste vârsta de 65 de ani consumul săptămânal de AINS este estimat la peste 70% din populația americană. Finalmente se contabilizează în SUA 70 milioane prescripții AINS/an și în total 30 de miliarde de tablete de AINS vândute anual(sugerând ponderea mare a medicației fără rețetă). Este de notorietate de asemenea faptul că actualmente pentru marea majoritate a bolilor cardiace se recomandă aspirină zilnic.

În ce privește dimensiunea numerică a complicațiilor, 10-30 % din utilizatorii cronici fac ulcer (Myerson - 1992). Pe un studiu mare în 1990, Fries consemna faptul că 60% din complicațiile ulcerului sunt date de AINS și că la 3% din utilizatorii cronici de AINS apar complicații ce pun în pericol viața (Fries, 1990); ca urmare în SUA 70.000 de spitalizări și 7000 decese pe an cauzate de AINS (Fries, 1991).

AINS sunt implicate în: sindroamele dispeptice, eroziunile gastroduodenale, ulcerul gastro-duodenal, hemoragiile și perforațiile ulceroase. Toate leziunile pot apare de la esofag inclusiv până la nivel colorectal.

V. a.1.2. Mecanismul acțiunii AINS

Acțiunea AINS se produce prin două mecanisme: unul sistemic și altul topic (direct).

A. Efectul pe **cale sistemică** este cel mai important. AINS acționează prin interferarea acțiunii ciclooxigenaxei. Există doua tipuri de ciclooxigenază. Primul tip este o enzimă constitutivă denumit **cox-1** și este stimulat în permanență de stimuli fiziologici. Prezentă în cele mai multe țesuturi, produce prostaglandine care stimulează funcțiuni normale: de exemplu în stomac produce mucus în scop protectiv (prin PGE_1, PGI_2); de asemenea stimulează producția de bicarbonat, inhibă secreția acidă și crește fluxul sanguin în peretele gastric. Al doilea tip, **cox-2** este o enzimă indusă. Ea nu se găsește în mod normal în celule, dar expresia ei este crescută major sub acțiunea macrofagelor. Cox-2 este produsă de stimuli inflamatori fiind implicată în răspunsul inflamator. Ca urmare, cox-1 este stimulată continuu, în timp ce cox-2 este stimulată în contextul unui răspuns imun-inflamator, producând prostaglandina principală a inflamației – $PG\ E_2$.

Capacitatea de a acționa pe cele două ciclooxigenaze determină și potențialul antiinflamator dar și cel de a produce reacții adverse. Cele mai multe AINS inhibă

cox-1 mai mult decât cox-2 determinând o preponderență a reacțiilor adverse față de beneficii. Ca urmare există o ordonare a AINS după indici care reprezintă un raport de blocare a cox-1 față de cox-2. Cu cât aceste droguri se leagă mai specific de cox-1 cu atât rata reacțiilor adverse crește. Spre exemplu:

AINS **cox 1 selective** în ordinea descrescândă a raportului cox-1/cox-2 (*sau din punct de vedere al interesului medical – AINS cu selectivitate mică cox-2, începând cu cel mai neselectiv cox-2*) (după Sleisenger 2002).

- Ketorolac
- Flurbiprofen
- Ketoprofen
- Indometacin
- Aspirina
- Naproxen
- Ibuprofen
- Fenoprofen

AINS cu raport cox-2/cox-1 între 1 și 5 (deci până la 5 x cox-2 selective) în ordinea creșterii raportului cox-2/cox-1:

- salicilat de sodiu;
- diflunisal;
- piroxicam;
- sulindac;
- diclofenac.

AINS cu raport cox-2/cox-1 intre 5 și 50 (deci până la 50 x cox-2 selective) în ordinea creșterii raportului cox-2/cox-1:

- nimesulide;
- celecoxib;
- meloxicam;
- etodolac.

AINS cu raport cox-2/cox-1 peste 50:

- Rofecoxib-Vioxx (retras de pe piață din cauza unor reacții adverse cardio-vasculare);
- Ethoricoxib.

B. Efectul direct asupra mucoasei. Acest mecanism este dovedit ca fiind real, dar unii autori îl apreciază ca fiind minor în timp ce alții semnificativ. Fiind acizi, în mediul gastric acid AINS nu se ionizează și ca urmare devin liposolubile. în consecință trec prin mebrana celulelor epiteliale în mod direct și se acumulează în citoplasma care are un pH în jur de 7. Aici AINS se ionizează, devin hidrosolubile și rămân sechestrate intracelular; acest fenomen de sechestrare le crește foarte mult concentrația intracelulară până la niveluri toxice pentru celulă, care se balonizează și moare. De asemenea AINS scad conținutul de fosfolipide și hidrofobicitatea stratului

de mucus. Este de reținut că aspirina este factorul cel mai implicat în perforația ulceroasă. Unii autori consideră ca efectul direct, topic, al AINS este responsabil de hemoragiile acute și eroziunile apărute la consumul cu debut recent al acestor medicamente. Efectul local al AINS este contrabalansat de prepararea tamponată și crearea membranei lipidice care face ca medicamentul să nu se dizolve în stomac.

V. a.1.3. Dinamica endoscopică a leziunilor induse de AINS

Prototipul este aspirina la doza de 650 mg. În orele următoare ingestiei apar într-un procent ce se apropie de 100, leziuni peteșiale care au ca substrat microhemoragii mucoase și submucoase. Urmează apoi apariția de leziuni microerozive sau chiar ulcerații; continuarea administrării determină modificări adaptative mucosale care fac ca toate aceste leziuni să dispară în majoritatea cazurilor. Continuarea administrării face ca la un procent de subiecți să se instaleze leziuni persistente. Sediul leziunilor poate fi în oricare zonă topografică gastrică (mai puțin duodenală), dar predominant în zona antrală (vezi figurile 1 și 2).

V. a.1.4. Care este riscul la administrarea de AINS?

Este necunoscut exact. Se apreciază că anual unul dintr-o mie de utilizatori cronici de AINS suferă o complicație cu mare risc vital. Sindroame dispeptice, ca durerea epigastrică greața și voma, apar la peste 25% din utilizatorii de AINS. Dintre aceștia mai puțin de 50% au modificări mucosale. Fenomenele dispeptice sunt pe primul plan în ce privește slaba toleranță la AINS dar complianța crește pe măsura ce durata tratamentului crește.

Iată factorii corelați cu riscul ca AINS să producă complicații digestive:

Factori de certitudine:

- Boala ulceroasă cunoscută;
- Antecedente de complicații digestive induse de AINS;
- Vârsta înaintată;
- Utilizarea concomitenta de glucocorticoizi;
- Utilizarea concomitentă de anticoagulante;
- Doze mari/prelungite de AINS;
- Comorbidități: boala cardiacă ischemică și poliartrita reumatoidă;
- Abuzul de alcool.

Factori posibili:

- Helicobacter Pylori;
- Fumatul;
- Consumul de AINS în primele 30 de zile.

În ce privește riscul în funcție de produs (referință la AINS clasice- Byron Cryer 2002):

- Risc redus au: Ibuprofen, diclofenac;
- Risc mediu: Naproxen, Indometacin, piroxicam;
- Risc înalt: Ketoprofen.

Această clasificare a riscului acestor AINS, foarte utilizate, este însă foarte diferită de la autor la autor sugerând dificultatea de a standartiza studiile în acest domeniu.

V. a.1.5. Care este riscul utilizării cronice a aspirinei în doze cardiologice?

Se pare ca oricât de mici sunt dozele riscurile ulcerigene și mai ales riscul hemoragic, depășesc nivelul standart. În mod surprinzător studiile de amploare au arătat ca riscurile sunt mari mai ales în prima perioadă de timp a utilizării aspirinei, pentru ca mai apoi acestea să diminueze. Utilizarea concomitentă și a altor AINS crește riscul de complicații digestive indus de aspirină.

V. a.2.) HELICOBACTER PYLORI (H.p.)

H.p. este implicat în ulcerul gastric, ulcerul duodenal, adenocarcinomul și limfomul gastric. **H.p.** este asociat în 60-70% din ulcerele gastrice și 70-95% din cele duodenale. Deși inițial depășea 95% există studii recente pe loturi de mii de pacienți care arată o scădere a coincidenței ulcer duodenal Helicobacer pylori până la 70-75%. În Anglia mor anual 8000 de oameni prin cancer gastric – a doua cauză de malignitate letală. OMS a cotat **H.p.** ca un carcinogen de grupa I (infecția crește riscul de cancer gastric de 8 ori).

V.a.2.1. Epidemiologia infecției cu H.p.

H.p. infectează aproximativ 50% din populația mondială. În mod obișnuit infecția este contractată în copilărie și are o remanență de cele mai multe ori pe toata durata vieții.

În țările în curs de dezvoltare copiii sunt frecvent infectați până la vârsta de 10 ani, în timp ce în țările cu economie dezvoltată există un paralelism între înaintarea în vârstă și creșterea prevalenței infectării cu **H.p.**

Prevalența este mai mare în comunitățile sărace sau în țările subdezvoltate unde 80% din populația tânără poate fi contaminată. În țările dezvoltate economic populația tânără este mai puțin contaminată față de cea vârstnică care poate fi infectată în procent de 60 peste vârsta de 60 de ani. În țările dezvoltate clasa medie este infectată în doar 15% din populație. Alți factori de risc în afară de cei amintiți: habitusul în condiții de aglomerație, mediile cu o slabă școlarizare, bugetele familiale mici, lipsa apei calde curente. În țările dezvoltate prevalența infecției cu **H.p.** este în scădere, care este paralelă cu scăderea prevalenței cancerului gastric. Șansa unui individ **H.p.** pozitiv de a dezvolta ulcer este circa 10% pentru durata de 10 ani.

În țările dezvoltate se remarcă o tendință de scădere generală a prevalenței, mai evidentă pentru clasa medie și cea cu standart economic ridicat. Se estimează ca 0,3-0,5% din populația **H.p.** negativă devine **H.p.** pozitivă în fiecare an. De asemenea există și un fenomen invers, care se datorează consumului general de antibiotice.

V.a.2.2. Transmisiune

Calea și mecanismul exact al transmisiei infecției sunt doar parțial cunoscute. Este încriminată transmisiunea fecal-orală (germenul poate fi identificat prin ***PCR*** în fecale) sau oro-orală, cu germene care se găsește în salivă, sau gastro-orală cu germenii care se găsesc în stomac. Voma se pare că reprezintă o cale importantă de transmisiune, dar și utilizarea endoscoapelor prost dezinfectate, sau medici și asistente care le utilizează fără mănuși. Germenul a fost cultivat din mucoasa gastrică și uneori cu dificultate din salivă și fecale. Există evidențe, obținute prin utilizarea ***PCR***, că **H.p.** s-ar putea găsi în apă. Un rezervor animal cert nu a fost identificat.

V.a.2.3. Microbiologie

H.p. este un germene curbat Gram-negativ cu mai mult de 5 flageli. Din aceiași familie mai fac parte și alte genuri: Campylobacter, Arcobacter și Wolinella. Există doar la oameni și la unele primate. Prin factori de aderență specifici colonizează stomacul și în mod excepțional duodenul în insulele de metaplazie gastrică. Configurația geometrică a germenelui îi permite să penetreze prin mișcare de tirbușon prin mucusul gastric până la nivelul epiteliului de suprafață. Prima lui atestare documentară este din 1893 – Bizzozero. Deși remarcat, nu i s-a atribuit nici un rol până în 1983 când Marshall și Warren au atras atenția asupra asocierii lui cu gastritele și ***UGD***, pentru ca apoi să obțină și culturi pure. Douăzeci de ani mai târziu, pentru această descoperire cei doi au fost laureați cu premiul Nobel. **H.p.** are o viata parazitară excelent adaptată la mediul gastric, care datorită acidității inhibă alte sușe bacteriene, permițând astfel dezvoltarea **H.p.**. O caracteristică majoră este producția de urează care desface chimic ureea din sucul gastric în amoniac și bioxid de carbon; ca urmare a acestei reacții microorganismul se înconjură de o microatmosferă alcalină care neutralizează aciditatea din imediata vecinătate a germenului. Astfel el poate trece prin sucul gastric și bariera de mucus până la nivelul suprafeței epiteliale care are un pH ce tinde către neutru. Aici este protejat de mucus și atmosfera alcalină creată de celulele epiteliale. **H.p.** are antigene speciale care îl leagă de receptorii celulelor epiteliale gastrice. Există deja identificată o proteină receptor la nivelul celulei gastrice, ***N-acetylneuraminillactose-binding fibrillar hemagglutinin***, care este implicată specific în aderența celulară a H.P.. Fenomenul de aderență la celula gastrică specializată se numește tropism tisular și împiedică eliminarea microbului odată cu turn-overul celular. Producția de amoniac este foarte toxică pentru celulele epiteliale, declanșând o reacție inflamatorie în lanț. **H.p.** mai produce o catalază care îl protejează împotriva radicalilor liberi degajați în procesul inflamator. Germenele se hrănește cu nutriente produse prin exudatie pe care o augmentează prin mecanismul inflamator pe care îl generează. Creșterea fenomenului de exsudație amplifică dezvoltarea **H.p.** care primește o cantitate sporită de material nutritiv. Anumite sușe de germeni produc o toxină vacuolizantă – sunt numite sușe vacA și cagA(+) (**c**ytotoxin-**a**ssociated-**g**ene) – toxină care crește foarte mult virulența microbului și efectele inflamatorii pe care le produce (*practic nu orice tulpină secretă toxina vacuolizantă*

și citotoxică; producerea ei presupune un mecanism genetic, o treaptă fiind producția proteinei 'CagA'; absenta genei care codifică 'CagA' face ca această toxină să nu se secrete; **H.p.** *'CagA' + au o virulenta mult mărita, crescând inflamația și degenerările epiteliale, cu creșterea riscului de ulcer duodenal și cancer gastric*). De asemenea sușele foarte virulente conțin **OIP** (**O**uter membrane **I**nflammatory **P**rotein) care are funcția de adezină la stratul de mucus.

Deși producția de urează a fost considerată marca principală a germenului, actualmente este dovedită prezența de sușe ureazo-negative, sugerând faptul că producția de urează nu este indispensabilă nici colonizării și nici supraviețuirii și că există germeni ureazo-negativi care pot supraviețui în acid.

V.a.2.4. Patogenitate

Modul în care **H.p.** produce ulcerul gastric dar mai ales cel duodenal este încă dezbătut. Helicobacter pylori colonizează stomacul dar apare și în mucoasa gastrică ectopică (inclusiv insule de mucoasă gastrică în esofag, rect sau duodenul unde s-au produs zone de metaplazie gastrică). **H.p.** este un patogen. Oriunde se află în stomac produce fenomene inflamatorii și în consecință gastrită. Fiind așa de răspândit, anumite intensități de gastrită au fost etichetate ca fiind „normale" de mulți anatomopatologi. Infecția inițială cu **H.p.** este urmată de o gastrită acută caracterizată prin degenerescența celulelor epiteliale de suprafață și infiltrat cu PMN. Inflamația este inițial localizată în special în antru și mai puțin în corpul gastric. Inflamația acută durează de ordinul săptămânilor sau lunilor și devine treptat o inflamație cronică în care predomină macrofagele, limfocitele și plasmocitele, cu remanența într-o mai mică măsură a PMN. Continuarea procesului inflamator poate duce către apariția de fenomene de atrofie a mucoasei care pare să fie dată de producția de enzime și radicali liberi a macrofagelor și a PMN. Ca fenomen ulterior apariția de insule de metaplazie intestinală, fenomen care este un precursor de cancer gastric. Procesul inflamator cronic determină, în diferite grade, diminuarea secreției de mucus. Este de asemenea posibilă dispariția, prin modificările celularității mucoasei și a celulelor care au receptori pentru **H.p.**

Atunci când infecția este localizată în toată mucoasa gastrică, atât în zona antrală cât și în cea fundică, apariția modificărilor atrofice diminuă secreția de acid, (deoarece localizarea în porțiunea verticală implică zona celulelor secretorii), fapt care poate permite dezvoltarea și a altor germeni, care vor diminua, concurential dezvoltarea **H.p.**. De asemenea diminuarea implicită a secreției de mucus face ca să dispară un factor important de protecție pentru **H.p.**. Fenomenul distrugerii de celule cu receptori pentru **H.p.** este prezent în diferite grade. Ca urmare a tuturor acestor considerente, la anumiți pacienți, în etapele finale ale infecției, **H.p.** poate dispare.

Dacă toate aceste modificări sunt mai puțin pronunțate (fapt care se întâmplă la o majoritate a indivizilor), sau la pacienții la care este localizată predominant în zona antrală, infecția **H.p.** persistă. Localizarea infecției numai în zona antrală face ca procesele inflamatorii să nu afecteze major zona secretorie a stomacului și ca urmare

modificările enunțate mai sus sunt mai puțin prezente. Ca urmare rezultă existența a două patternuri de gastrită indusă de **H.p.**, pangastrita și gastrita antrală, patternuri care creează tipare diferite de boala. Mecanismul patogenic cuprinde atât o alterare a mecanismelor de apărare cat și o exacerbare a agresiunii acide.

V.a.2.5. Aspecte clinice ale infecției cu Helicobacter pylori

V.a.2.5.1. Ulcerul gastric

La 75% din cazuri este obiectivată infecția cu **H.p.**. Tipul de infecție cu **H.p.** este pangastrita. Mecanismul este legat în special de scăderea factorilor de apărare: diminuarea secreției de mucus prin agresiunea directă asupra celulelor secretoare, scăderea integrității epiteliului de suprafață prin agresiune celulară directă, afectarea secreției protective de bicarbonați și afectarea adezivității intercelulare. Leziunile directe la nivelul celulelor secretorii de la nivelul zonei fundice explică prezența unei cantități mai scăzute de acid în stomac. Cu toate acestea agresiunea care produce ulcerul este clorhidropeptică astfel încât terapia antisecretorie conduce la vindecarea leziunilor. Persistența mecanismului patogenic indus de **H.p.** explică frecvența ridicată a recidivelor. Prin contrapondere eradicarea **H.p.** generează o scădere abruptă a curbei recăderilor ulceroase (de la 80% la 4-5%).

V.a.2.5.2. Ulcerul duodenal

Înțelegerea patogenezei ulcerului duodenal este mai dificilă deoarece așa după cum este știut, **H.p.** nu colonizează în mod normal duodenul. În mod obișnuit ulcerul duodenal apare nu numai pe o mucoasă inflamată ci acolo unde au apărut modificări de metaplazie gastrică. Metaplazia gastrică apare la indivizii la care secreția acidă depășește limita superioară a normalului. Ca urmare această modificare a mucoasei duodenale este un răspuns la pasajul prin duoden a unei cantități crescute de acid. Metaplazia gastrică a mucoasei duodenale este neuzuală la copii (care au o secreție acidă mai mică ca la adulți). Finalmente circa 30% din populația adultă are insule de metaplazie gastrică în duoden, suprafața metaplaziei variind în limite foarte largi. Aceste insule de metaplazie sunt colonizate de **H.p.** și prin acest mecanism poate fi explicată ulcerogeneza duodenală. Evidențele epidemiologice pledează pentru relația **H.p.**-ulcer duodenal; în plus rata recăderilor fără tratament anti **H.p.** este 80% față de doar 4% la cei tratați. Cercetătorii și-au pus întrebarea: de ce infectații fac într-o proporție relativ mică ulcer? Explicația conține un grad de similitudine și cu alte infecții care se comportă în același fel: de exemplu, infecția cu streptococ care determină într-o proporție foarte mică RAA sau glomerulonefrita. De asemenea prezența unor sușe cu virulență diferită, spre exemplu cele care secretă toxina vacuolizantă (cagA+)au un efect diferit față de celelalte, predispunând în mod deosebit la apariția ulcerului și a cancerului gastric.

V.a.2.5.3. Cancerul gastric

În ultimii 50 de ani incidența cancerului gastric a scăzut considerabil. Atât cancerul antral cât și cel corporeal sunt strâns legate epidemiologic de infecția cu **Hp**, atât tipul difuz cat și cel intestinal. OMS-ul a declarat **H.p.** carcinogen de grupa I. Mecanismul prin care se ajunge la cancerul gastric este legat de:

1) Producerea gastritei atrofice și al metaplaziei intestinale.
2) Scăderea secreției acide care permite poluarea cu bacterii a stomacului, bacterii care convertesc nitrații în nitriți și de asemenea catalizează reacția care transformă nitriții în nitrozamine.
3) **H.p.** este implicat și în deteriorarea metabolismului vitaminei C, care în mod fiziologic este un protector împotriva cancerului; ea este secretată în cavitatea gastrică împotriva gradientului și are rolul de epurare a nitriților; infecția **H.p.** abolește mecanismul de secreție al nitriților; eradicarea **H.p.** restabilește mecanismul secretor de acid ascorbic.
4) Alte mecanisme posibile:
   - creșterea turnoveru-lui celular dovedit prin marcarea celulară cu bromodezoxiuridină.
   - producerea excesivă de radicali liberi de oxigen pe o perioada foarte îndelungată.

H.p. determină o incidență de cancer gastric de 8 ori mai mare decât al normali, iar eradicarea **H.p.** reduce cu 80% incidența cancerului gastric (studiile au fost făcute inclusiv pe serurile stocate cu peste 20 de ani în urmă în băncile de sânge din întreaga lume). Cu toate eforturile făcute în cercetare relația **H.p.**-cancer gastric nu este una foarte sigură. Sunt unele studii care au constatat că **H.p.** determină doar inflamație dar nu promovează proliferarea celulară.

V.a.2.5.4. MALT lymphoma

Este un acronim de la **m**ucosal-**a**ssociated **l**ymphatic **t**issue - lymphoma. Apariția foliculilor de proliferare limfatică este legată de prezenta **H.p.** (ca răspuns imunologic la infecție) – ei nefiind prezenți în mod normal în stomac. Existența acestor foliculi crează premizele dezvoltării limfomului numit MALT lymphoma. Inițial proliferarea limfocitelor B este policlonală și mai apoi monoclonală. Mai departe eradicarea **H.p.** determină regresiunea MALT limfomului sau chiar vindecarea lui. Măsura în care limfoamele avansate răspund la terapia anti-**H.p.** este necunoscută.

Una din problemele care derivă logic este legată de interacțiuea celor doi mari factori ulcerigeni: Hp și AINS. Sunt studii care îi identifică ca factori care se potențează reciproc, altele care indică o diminuare a efectului Hp urmare a acțiunii antiinflamatoare a AINS (care ar diminua acțiunea patogenică a neutrofilelor). Cele mai importante studii actuale postulează că cei doi factori ulcerigeni intervin separat în ulcerogeneză și mai ales în ce privește riscul hemoragic.

V.a.2.5.5. Boli nedigestive posibil asociate infecției H.p.[4]

- Anemia prin deficit de fier;
- Boala coronariană;
- Boli cerebrovasculare;
- Hipertensiunea arterială;
- Fenomenul Raynaud;
- Migrena;
- Sindromul emetic din cursul sarcinii;
- Purpura trombocitopenică autoimună;
- Hiperamoniemia;
- Sindromul de moarte subită a copilului;
- Întârzierea de creștere;
- Anorexia de vârsta;
- Rozaceea;
- Urticaria.

V.a.2.6 Identificarea infecției cu Helicobacter

Teste directe

1) Microscopia optică pe preparatul de biopsie.

- este sensibilă și specifică dacă este efectuată de un anatomopatolog experimentat.
- biopsiile se prelevează și din corpul și din antrul gastric.
- colorațiile sunt: hematoxilină-eozină, colorația argint și o colorație specială El-Zimaity (combină hematoxilina-eozina, o colorație specială pentru **H.p.** și alcian blue).

2) Testul rapid de urează – sensibilitate 90% și specificitate 98%. În timpul procedurii endoscopice se prelevează specimene bioptice care se pun în mediu ca pune în evidență prezenta ureazei prin virajul culorii de la portocaliu deschis la roșu-corai.

3) Cultura. Este mai dificil și mai scump de efectuat (impunând procedura endoscopică) dar are avantajul identificării sensibilității la antibiotice. De asemenea se poate face subtiparea și stabilirea virulenței. Mediile de cultură sunt Mueller-Hinton, Columbia, agar, toate cu modificări.

4) Testul respirator al ureei marcată cu carbon 13 sau 14. Carbonul 13 este un izotop nonradioactiv care poate fi utilizat în mod repetat. Se administrează individului uree marcată cu carbon 13 și cu acid citric (suc de portocale pentru întârzierea evacuării gastrice). La pacienții infectați ureea este scindată de urează secretată de **H.p.**; bioxidul de carbon este absorbit în sânge și de acolo este expirat putând fi captat și detectat cu un dispozitiv special. Specificitatea și sensibilitatea testului este foarte mare 98-99%. Este bun pentru diagnosticul noninvaziv, de asemenea pentru screening, dar și pentru a indica eradicarea infecției. Inhibitorii de pompă de protoni trebuie excluși cu cel puțin 1 săptămână înaintea efectuării testului. Testul repirator este testul de elecție în diagnosticul de rutină al infecției cu Hp.

5) Testul pentru antigene H.p. fecale – este un test ELISA de înaltă sensibilitate și specificitate

6) Testul serologic. Vizează identificarea IgG anti **H.p**. Utilizarea reacției ELISA are o specificitate și o sensibilitate de 85-90%. Sunt autori care consideră că testul serologic este testul de elecție în diagnosticul infecției cu **H.p.**, în timp ce alții consideră că rata de erori este semnificativă. Testul are în special erori prin rezultate fals pozitive și mai puțin fals negative. Titrul de anticorpi scade după eradicarea **H.p.** dar efectul apare după 12-18 luni, în așa fel încât vindecarea infecției este greu de apreciat prin testare serologică.

V.a.2.7) Factori etiologici ce țin de mediu – factori etiologici individuali

Nu trebuie uitat că deși prevalența infecției cu HP este oarecum constantă în diferite zone geografice, prevalența bolii ulceroase este diferită – fapt ce sugerează că factori de mediu pot influența boala. S-a observat de exemplu că o dietă bogată în fructe proaspete și vegetale reduce semnificativ prevalența ulcerului și a cancerului gastric deși cea a ulcerului duodenal este chiar mai mare. În contrast dieta cu produse casnice conservate/condimentate pare să favorizeze apariția de ulcer și cancer gastric dar cu scăderea incidenței ulcerului duodenal. Factorii individuali posibil implicați în patogeneza bolii ulceroase includ masa de celule parietale genetic determinată, polimorfismul genic al citokinelor implicate în răspunsul inflamator, susceptibilitatea la infecția **H.p.**

VI) CLINICA ULCERULUI GASTRODUODENAL

VI.A.) Ulcerul duodenal (figurile 3, 4, 5)

Simptomul cardinal, clasic, pentru boala ulceroasă este *durerea*. Semiologia clasică dezbătea pe larg acest simptom până la cele mai mici detalii. La ora actuală se consideră că durerea este excepție în ulcer și nu regulă deoarece per global, în boala ulceroasă durerea apare sub 30-40%. Durerea apare în 50-60% din cazurile de ulcer duodenal. Este medie-intensă, situată în epigastru sau în hipocondrul drept. Clasic este senzația de gol epigastric, de foame dureroasă, care se calmează la ingestia alimentară. Durerea poate iradia spre dreapta spre stânga sau în spate. Iradierea tenace în spate poate fi semnul penetrației ulcerului către structurile anatomice posterioare. În mod clasic durerea din ulcerul duodenal este exacerbată nocturn. Ea este calmată de vărsătură și de ingestia de alcaline. Uneori pacienții își provoacă vărsătura care calmează temporar simptomele. Clasic exista o ritmicitate alimentară, durere – ingestie de alimente – calmare a durerii – reapariția durerii postprandial la 2-3 ore. În trecut semiologia și implicit anamneza pacientului insista și pe identificarea unei ritmicități sezoniere, de primăvară-toamnă(care se regăseste din ce în ce mai rar în

patologia actuală). Alte simptome asociate durerii ulceroase sunt *pirozis*-ul, *regurgitația acidă* și *vărsăturile acide*. Trebuie menționat că toate aceste ultime trei simptome menționate sugerează mai degrabă apariția uneia din complicațiile ulceroase (cum ar fi stenoza pilorică) decât simptome caracteristice bolii necomplicate. Trebuie reiterat faptul că pirozis-ul și regurgitația acidă sunt simptome caracteristice bolii de reflux și nu a celei ulceroase.

La ora actuală majoritatea autorilor consacră spații din ce în ce mai mici semiologiei clinice a ulcerului (atât gastric cât și duodenal). Este evident pentru medicul practician că simptomele ulcerosului sunt nespecifice. Cancerul gastric, pancreatic, anumite forme clinice de colecistită și de pancreatită mimează perfect simptomele ulcerului gastro-duodenal. În plus patologia digestivă funcțională face aproape imposibilă diagnosticarea ulcerului doar pe criterii clinice.

Alte modalități de manifestare clinică a ulcerului duodenal:

- simptomatologia dispeptică – la ora actuală semiologia de tip dispeptic este cotată ca „simptom cardinal" în ulcer;
- complicații ca prim simptom:
    - perforația,
    - hemoragia.

VI.B) Ulcerul gastric (figurile 6, 7)

Simptomul cardinal al bolii ulceroase, *durerea* apare doar la 15-30% din pacienți. Sediul durerii poate fi dependent de sediul ulcerului. Dacă este localizat la nivel antral sau corporeal sediul este epigastric. Sediul înalt la nivelul fornixului sau cardial poate determina o durere retrosternală. Poate iradia în toata aria abdominală superioară sau în spate. Ritmicitatea alimentară a durerii este mult mai puțin evidentă. În mod obișnuit durerea este ușoară sau absentă în timpul mesei dar apare la scurt timp după masă, la 15-30 minute și se remite doar după golirea stomacului; corolarul acestui fapt este tendința bolnavului de a evita mâncarea având drept consecință scăderea ponderală. Durerea poate apare noaptea dar aceasta caracteristică este mult mai puțin evidentă decât în ulcerul duodenal. Prezența unei dureri tenace(la fel și în cazul ulcerului duodenal), poate semnifica penetrația.

VI.C) Manifestări atipice de prezentare

Sunt de fapt cele mai frecvente, tabloul clinic clasic fiind exprimat doar la o minoritate de bolnavi. În cele mai multe cazuri pe anamneză și pe examenul clinic nu poți efectua diagnosticul pozitiv sau diferențial cu alte afecțiuni digestive sau între ulcerul gastric și cel duodenal.

La un mic număr dintre ulcerele bulbare și la un procent mai mare atunci când localizarea este postbulbară, boala se asociează cu o tulburare secretorie subiacentă cum este sindromul Zollinger-Ellison, mastocitoza sistemică, hiperparatiroidismul, leucemia granulocitară cronică. În toate aceste cazuri apare diaree și scădere ponderală.

Se impune determinarea acidității, care este în jur de 1 precum și dozarea în ser a calcemiei și a gastrinemiei.

VI. D) Alte forme de ulcer – SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON (SZE)

VI.D.1. Generalități

Descris în anul 1955 ca asociere între ulcer duodenal sever și tumoră cu celule gastrin secretante din pancreas. Gastrinoamele sunt cele mai frecvente tumori secretante din pancreas. S-ar întâlni la 4 din 10 milioane (Irlanda) și 0,1-3/1 milion locuitori în SUA dar prevalența poate fi mai mare deoarece unele nu sunt decelabile. În SUA **SZE** ar atinge 1/1000 din ulcerele duodenale. Tipul de gastrină cel mai implicat este G 17. Atunci când ai gastrinom aproape întotdeauna faci ulcer; la 50% apare diareea. Trebuie reținut că pacientul poate avea diaree și fără ulcer în momentul prezentării la doctor (30% din **SZE**). Apare cel mai frecvent între 60 și 80 de ani. **SZE** trebuie considerat atunci când avem de-aface cu un ulcer recurent sau refractar, gastrită hipertrofică, ulcer cu diaree persistentă, hipercalcemia, litiaza renală, tumori hipofizare, anamneza care arata ereditate în ce privește tumori endocrine.

Între 20-30% din gastrinoame se asociază cu MEN I (adenomul sau hiperplazia paratiroidiană, adenomul sau hiperplazia pituitară, tumora insulară). Ca urmare toți pacienții cu **SZE** trebuie investigați pentru MEN I: calcemie, fosfor, cortisol, prolactina, imagistică de sella turcica.

Circa 70-80% din gastrinoame sunt pancreatice; celelalte apar în stomac, duoden, splină, ficat, ganglioni peripancreatici, intestinul subțire distal, ovar. În general zona de secreție se desemnează ca trigon gastrinomic (pancreas, duoden și confluenta cistic cu canal hepatic comun). Comportamentul celulelor este foarte variabil; 50-66% au o evoluție malignă cu metastazare în ficat. Gastrinoamele maligne cresc lent, însă uneori pot avea o evoluție rapidă cu metastazare semnificativă. Cele mai multe gastrinoame secretă și insulină, glucagon, somatostatină dar semnificația lor clinica este mică.

VI.D.2. Clinica

Iată manifestările clinice majore ale **SZE**:

- ulcere duodenale multiple recurente. Circa 5% din pacienți au ulcer gastric. Ulcerele sunt frecvent complicate, hemoragice, perforate etc. Ulcerele au o rezistență la tratament binecunoscută. S-a estimat că diagnosticul de **SZE** este pus în medie după 5-7 ani de evoluție a unui ulcer;
- ulcere postgastrectomie cu fistule gastroenterice;
- esofagita la cca. 50%, adesea Savary III-IV sau Los Angeles D;
- diareea, malabsorbția (inactivarea în lumen a enzimelor pancreatice și în acest fel o tulburare cronică de digestie).

VI.D.3. Diagnostic

- gastrina serică peste 100 pg/ml à jèune;
- secreția acidă bazală peste 30 mEq/1 h sau peste 5 mEq/h după gastrectomie, sau peste 10 mEq/1 h după vagotomie;
- testul la secretină 2 microg/ Kg corp/i.v. - are valoare diagnostică când induce creșterea nivelului gastrinei cu peste 100pg/ml(la 10% din **SZE** acest test nu este diagnostic);
- testul infuziei cu calciu (la fel cu măsurarea nivelului seric al gastrinei). Se face când testul la secretină a fost neclar. Se introduce o perfuzie cu Ca+ 5 mg/ kg/ corp/1h pentru 3 ore cu recoltarea gastrinei la 30 minute;
- examenul eco abdominal (decelează tumora primară la 20% din pacienți și la 50 % din cazurile care au metastaze în ficat);
- CT;
- Ecoendoscopia;
- Scintigrafia cu octreotide.

Fiecare din ultimele trei teste de mai sus au o rată de diagnostic de 40- 70% dar împreună ajung la peste 90%. În cazurile cu diagnostic problemă se utilizează angiografia, dozarea de hormoni prin cateterizare selectivă de venă renală, ultrasonografie intraoperatorie.

VII. Examene de laborator în boala ulceroasă

VII.1. Examenul radiologic

Este clasic, are o valoare recunoscută, dar actualmente este o alegere de rezervă. Tehnica este cu simplu sau dublu contrast, cu bariu subțire sau cu pastă pentru zona cardiei. Rata erorilor radiologiei în ulcer este de peste 20-30%. De asemenea nu generează detalii histologice, nu apreciază potențialul de sângerare, nu „vede inflamația mucosală”. Examenul radiologic este mai bun pentru leziunile extrinseci sau intramurale gastrice precum și pentru tulburările de motilitate. Radiologia stomacului operat este de asemenea foarte eficace pentru detaliile anatomice și funcționale. Daca pacientul are sub 40 de ani și s-a diagnosticat ulcer duodenal pe criterii clinice și radiologice și dacă tratamentul a avut eficacitate examenul nu trebuie repetat pentru aprecierea vindecării. Dacă radiologul diagnostichează ulcer gastric, chiar dacă aspectul pledează pentru benignitate, efectuarea unei endoscopii se impune. Nu trebuie uitat că 2-6% din ulcerele gastrice zise „benigne” sunt de fapt maligne.

VII.2. Endoscopia

Este standartul în diagnosticul bolii ulceroase cu o acuratețe diagnostică de peste 95%. Erorile sunt cauzate de: prezența pliurilor gastrice proeminente, hipersecreția gastrică, pacient agitat, mâncare sau sânge în stomac, când peristaltica este vie, când sunt saci herniari. Cu cât exploratorul este mai antrenat cu atât riscul erorilor

diagnostice se diminuează. Ulcerul duodenal este aproape întotdeauna benign. Dintre ulcerele gastrice cele care au sub 1 cm diametru 97% sunt benigne și 3% maligne. Ulcerul mai mare de 3 cm este în 20% din cazuri malign. Ca proporții, 45% dintre ulcerele gastrice sunt mai mici de 1 cm, 45% intre 1-3 cm și 10% peste 3 cm. Pentru orice ulcer gastric se iau minimum 6 biopsii(chiar dacă nu trezește suspiciune de malignitate) din ulcer și pliurile periulceroase; suplimentar biopsii antrale și corporeale pentru H.pylori. Atunci când malignitatea este bănuită endoscopia se poate prelungi tehnic prin efectuarea unei ecoendoscopii. Privitor la diagnosticul diferențial endoscopic benign-malign acesta este supus unei rate mari de eroare dacă nu este urmat de investigația în plan histologic. Vindecarea ulcerului este de 1-4 mm/ săptămână, ca urmare unele ulcere gigante necesita luni de zile pentru cicatrizare. Ulcerul gastric benign în faza de cicatrizare poate crea aspectul endoscopic de „early gastric cancer".

VII.3. Teste pentru H.pylori

VII.4. Testele secretorii și determinarea gastrinei serice

Se practică actualmente în condiții speciale.

VIII. Complicațiile bolii ulceroase

VIII.a. Hemoragia

Complică un procent de 10-25% în cadrul evoluției ulceroșilor. Este o complicație majoră generând o situație de urgență (vezi. cap. HDS).

VIII.b. Perforația

VIII.b.1. Generalități

Perforația ulceroasă este o complicație cotată ca fiind mai rară, dar mai severă decât hemoragia. În medie, șansa statistică de a face o perforație față de hemoragie este de 1/10 Sunt două feluri de perforație: prima - în peritoneul liber și a doua într-o pungă peritoneală(așa numita perforație închisă). Cele mai multe perforații apar la ambulatori. Un procent important apar însă în cursul spitalizării (la bolnavi postoperatori, la bolnavi cu boli medicale critice, ventilați mecanic) și sunt grave mai ales prin faptul ca diagnosticul este dificil sau mult întârziat.

VIII.b.2. Factori etiologici, topografie

Dintre ulcerele duodenale 90% perforează anterior. Dintre cele gastrice 60% perforează pe mica curbură celelalte 40% fiind în mod egal „repartizate" pe marea curbura, fețele anterioară, posterioară sau prepiloric. Incidența perforației este 7-10% pe an. Cel mai frecvent perforează în decada a cincea și a șasea. Orarul este adesea

după amiaza sau în somn. Factorii implicați sunt inegali reprezentați: pe primul loc utilizarea AINS, vârsta înaintată, cortizonii și utilizarea de cocaină.

VIII.b.3. Diagnostic; investigații

Durerea este simptomul cardinal, este foarte intensă, imobilizează bolnavul. Durerea este exacerbată de respirație și tuse. Inițial localizată în epigastru ea iradiază spre flancuri mai ales în dreapta datorită iritației peritoneale indusă de sucul gastric. La câteva ore de la debut durerea se poate generaliza în tot abdomenul și poate iradia spre omoplat. *Voma* și *hemoragia* sunt alte elemente semiologice ce pot acompania, inconstant, perforația.

La examenul fizic se remarcă următoarele: abdomenul de lemn, dispariția matitătii hepatice dată de pneumoperitoneu, diminuarea sau abolirea peristalticii, sensibilitate a Douglasului la tușeul rectal.

Examinări paraclinice. Examenul radiologic abdominal simplu care decelează pneumoperitoneul și pareza de anse intestinale; prezența pneumoperitoneului este doar de 60-70%. Pentru a crește sensibilitatea investigației este bine, în măsura posibilului ca pacienții să stea măcar 10-15 minute intr-o poziție cu trunchiul ridicat pentru a permite acumularea aerului sub cupola diafragmei. Biologic se poate găsi: leucocitoză, azotemie extrarenală, hemoconcentratie. Examenul radiologic baritat și cel endoscopic sunt în principiu contraindicate; dacă tabloul clinic nu este clar examenul radiologic cu gastrografin (o substanță iodată ce nu este un iritant peritoneal) poate tranșa diagnosticul. Tomografia computerizată abdominală este examenul cel mai sensibil în decelarea aerului liber intraabdominal dar examenul este doar rareori necesar.

VIII.b.4. Tratamentul perforației ulceroase – principii

Cei mai mulți pacienți cu perforație necesită terapie chirurgicală. În studiile de eficiență efectuate în ultimile decade – tratament chirurgical versus tratament conservator – primul a fost superior (parametrii fiind mortalitatea/rata de supraviețuire). Cu toate acestea utilizarea tratamentul conservator este foarte dezbătută și acesta poate fi aplicat în situații bine selecționate. Se consideră că tratamentul conservator are ***indicație relativă*** dacă:

- Perforația este acoperită (dovada la Gastrografin sau serii abdominale pe gol);
- Nu sunt semne peritoneale;
- Boli medicale multiple, grave;
- Sunt mai mult de 24 de ore de la apariția simptomelor – timp în care starea generală nu s-a agravat.

Contraindicații relative ale tratamentului conservator în perforația ulceroasă:

- Istorie veche de ulcer;
- Tratamentul cortizonic în doze semnificative;
- Ulcer gastric;
- Peritonita;
- Diagnostic neclar;
- Perforația care apare sub tratament antiulceros corect.

Rezultatele tratamentului conservator

La pacienți bine selectați tratamentul conservator se pare că are eficiență asemănătoare cu cel chirurgical. Un mare trial, publicat în NELM de către Crofts, Park și Steele scoate în evidență că nu există diferențe majore între tratamentul conservator față de cel chirurgical – în ambele aceiași mortalitate de 5% și morbiditate de 40% în grupul chirurgical fata de 50% la cei nechirurgicali. Durata de spitalizare pentru grupul tratat conservator a fost cu 35% mai mare. Pacienții peste 70 de ani au fost puțin responsivi la tratamentul conservator față de cel chirurgical.

Terapia chirurgicală a ulcerului perforat (figura 8)

Indicații: ulcerul gastric, folosirea de steroizi, pacienți la care perforația nu s-a acoperit, pacienții tineri, pacienții cu istorie veche ulceroasă, pacienții care erau anterior candidați la operație pentru ulcer.

În final trebuie reținut că deși medicina modernă discută despre tratamentul conservator în perforattția ulceroasa, totuși circa 95% din perforațiile ulceroase se operează.

VIII.c. Penetrația

Este o depășire a peretelui digestiv cu progresia fenomenului necrotic-inflamator în organe vecine: pancreas, căi biliare, vezica biliară, ficat, mezocolonul, colonul. Durerea devine relativ continuă pierzându-și ritmicitatea; în funcție de organul în care se produce penetrația pot apare simptome cu caractere particulare în funcție de organul respectiv.

VIII.d. Stenoza (figura 9)

Pana în anii ’60 circa 60% din stenozele pilorice erau ulceroase și 32% canceroase. După introducerea anti H2 prevalența stenozei ulceroase a scăzut foarte mult. În 1975, 45% din stenoze erau ulceroase și 50% cancere gastrice.

Stenoza se poate produce la nivelul pilorului, poate fi bulbară, postbulbară, mediogastrică, cardială. Există o etapă funcțională cu o importantă componentă de reversibilitate dată de inflamația și edemul ulceros. A doua fază, finală, este organică, cicatricială și este datorată remanierii fibroase produsă de procesul inflamator ulceros. Simptomul cardinal este vărsătura alimentară, repetitivă, apărută tardiv postprandial, care conține alimente ingerate mult timp în urmă. Practic apariția vărsăturilor la subiecții cunoscuți de mulți ani cu ulcer poate sugera diagnosticul. Dacă fenomenele sunt vechi, tulburările de nutriție cu scădere ponderală, deshidratarea și oliguria se pot asocia tabloului clinic.

Clasic diagnosticul stenozei pilorice este radiologic și evidențiază mărirea volumului gastric urmare a stazei alimentare și a hipersecreției în condițiile unei insuficiente propulsii și evacuări alimentare. Examenul radiologic la 24 de ore, indicând remanența gastrică a bariului este un argument peremptoriu al tulburării de evacuare existente. Spre deosebire de radiologie, examenul endoscopic dă detalii anatomice

și etiologice mai exacte ale leziunii. Posibilitatea de a trece endoscopul prin zona stenotica nu infirmă diagnosticul de stenoză pilorică. Diagnosticul endoscopic al stenozei pilorice este în imensa majoritate a cazurilor suficient, complementaritatea cu o investigație radiologica fiind arareori necesară.

Diagnosticul diferențial al stenozei pilorice este important: ulcerul gastro-duodenal, carcinomul gastric, carcinomul duodenal, limfomul, cancerul pancreatic, tumorile periampulare, carcinomatoza peritoneală, polipii adenomatosi, diafragmul duodenal, pancreasul anular, stenoza pilorică hipertrofică a adultului, boala Crohn, colecistita, pancreatita, tuberculoza, gastroenterita eozinofilică, sifilis, amiloidoza, pancreasul ectopic, ingestiile caustice, sarcoidoza.

Clasic, tratamentul stenozei pilorice ulceroase este chirurgical. Actualmente se poate încerca și terapie endoscopică – dilatare de stenoză cu bujii sau balon de dilatație. Este foarte important pentru practician să insiste pe combaterea factorilor de risc ai ulcerului atunci când boala are o alura recidivantă. Când zona piloro bulbară arată deformări majore, expresii a numeroase pusee ulceroase, identificarea și tratarea cu atenție a infecției Hp dar și ai celorlalți factori etiopatogenici ai bolii ulceroase se impune.

IX. TRATAMENTUL ULCERULUI GASTRODUODENAL

IX.a. Tratament igienico-dietetic

Clasic, regimul dietetic era considerat o componentă obligatorie a tratamentului unui ulceros pentru faptul că o anumită ritmicitate, frecvență și compoziție a alimentelor ar avea un rol în calmarea simptomatologiei. Deși nici un autor în ultimile decenii nu a încriminat factorii dietetici în ulcerogeneză, dieta era întotdeauna punctul de plecare al terapiei ulcerului; mai mult, în regimurile dietetice de spital există meniuri speciale în acest sens. Pacienții noștri, aproape în totalitate, au convingerea intuitivă, că un regim alimentar le este absolut necesar și că dacă medicul nu le prescrie un regim alimentar aceasta s-ar datora superficialității actului medical. Mai mult ei sunt convinși că alimentația neregulată, mesele unice, curele de slăbire etc. – toate conduc la apariția ulcerului. Tratatele moderne, mai ales de la revoluția terapiei antiulceroase produsă prin introducerea antiH_2, nu mai consemnează prescripții dietetice. Faptul se datorează mai ales creșterii deosebite a eficientei terapiei medicale care practic minimizează celelalte prescripții. Așa cum reiese din inventarierea factorilor de risc ulcerigeni diminuarea/abandonarea fumatului ar trebui să amelioreze terenul ulceros.

IX.b. Tratamentul medicamentos

IX.b.1. Probleme generale

Nu se poate să nu deschizi capitolul de medicație antiulceroasă fără să evidențiezi modificările majore întâmplate în ultimii 20-30 de ani. Cărțile de terapeutică și

farmacologie mai vechi alcătuiau liste întregi de clase de medicamente, toate descrise amănunțit. Practica clinică arăta recurența semnificativă a bolii care ajungea adesea intr-o fază chirurgicală prin prezența multiplelor pusee. Practic existau până în anii ’80 pacienți care „veneau la spital să se opereze pentru ulcer” fapt care astăzi este rarisim la standartul medical actual. Medicii apelau la diverse combinații de antiacide sau gastroprotectoare care calmau parțial simptomele dar era binecunoscut că puseul ulceros se vindeca cu sau fără medicație cam în același interval de timp. Oricum până la introducerea pe scara largă a endoscopiei digestive și diagnosticul de boală ulceroasă era relativ inexact, de obicei pus pe clinică și pe examenul radiologic care standart are o sensibilitate și specificitate mai redusă. Cu siguranță că se tratau multe dispepsii „ulcer-like” în contul bolii ulceroase. Dacă se face astăzi o trecere în revista a medicamentelor antiulceroase se observă că, în afara terapiei antibiotice anti H.pylori, a antisecretoarelor anti H_2 și a inhibitoarelor de pompă de protoni – restul joacă un rol aproape nesemnificativ. Cel puțin pentru România, la ora actuală, aproape nu mai există practician gastroenterolog care, atunci când un ulcer este dovedit, fie el gastric fie duodenal, să nu prescrie inhibitor de pompă de protoni. În literatura occidentală se mențin la cotație și antisecretoriile anti H_2 care acolo au avantajul unui cost semnificativ mai mic.

IX.b.2. Medicamente utilizate actualmente în tratamentul bolii ulceroase

IX.b.2.1. Antiacidele

Sunt baze slabe care în combinație cu acidul gastric dau săruri. Substanțele de bază sunt bicarbonatul de sodiu, carbonatul de calciu, hidroxidul de aluminiu și cel de magneziu. Dintre preparatele mai cunoscute sunt Maalox și Gelusil care conțin hidroxid de aluminiu și magneziu și eventual simeticon. Antiacidele sunt dovedit ineficiente pentru vindecarea ulcerului sau prevenirea complicațiilor lui. Sunt totuși încă prescrise atât la noi în țară dar și în țări cu sistem medical avansat. Rațiunea este dată de faptul ca ele pot calma rapid simptomele determinate de hiperaciditate dar și de obișnuința empirică a practicienilor de a le asocia cu antisecretoriile (deși asocierile de antiulceroase sunt adesea lipsite de baza științifică).

IX.b.2.2. Antisecretoriile

IX.b.2.2.1. Inhibitorii de receptori H2

Au reprezentat o revoluție în medicația antiulceroasă atunci când au fost introduși în anii ’70. Actualmente prescripțiile sunt din ce în ce mai rare datorită inferiorității evidente manifestate în fata clasei inhibitorilor de protoni. Clasa anti H_2 are ca și componentă majoră o structură imidazolică. Toate medicamentele începând cu cimetidina au cotație în studiile de eficiență, dar inferioară net clasei inhibitorilor pompei de protoni. Aceste medicamente acționează doar pe receptorii H_2 dar nu pe cei H_1. Blochează secreția acidă stimulată de histamină, gastrină, acetilcolină și vagală. Volumul secreției gastrice și concentrația de pepsină sunt reduse. Sunt reduse atât debitul acid bazal cât și cel stimulat de mese; în plus secreția acidă nocturnă este

în mod specific redusă – fapt foarte util pentru utilizarea acestei clase de medicamente. Cimetidina, ranitidina, famotidina au mic efect pe funcția mușchiului neted gastric și pe sfincterul esofagian inferior. Nizatidina are ceva eficacitate pe contractilitatea gastrică accelerând golirea. Este posibil ca efectul să se datoreze capacității nizatidinei de a elibera acetilcolinesteraza. Nici unul dintre medicamentele acestei clase nu are o eficacitate superioară față de celelalte. În SUA toți anti H_2 se eliberează și fără prescripție medicală.

Pentru ulcerul gastro-duodenal *dozele* sunt de 800 mg cimetidină, 300 mg ranitidină, 40 mg famotidină și 300 mg nizatidină. Fiind eliminate prin rinichi, dozele trebuie reduse în caz de insuficiență renală. Medicamentele se administrează seara în priza unică (chiar și cimetidina, la care schemele inițiale de acum 20-25 de ani erau fragmentate). Durata tratamentului la aceste doze este de 8 săptămâni și apoi dozele se înjumătățesc pentru tratamentul de întreținere. Cel mai mare procent de bolnavi răspund la tratament, dar o proporție mică din rațiuni necunoscute nu răspund.

Agenții acestei clase mai sunt folosiți în boala de reflux gastro-esofagian și sindromul Zollinger-Ellison dar dozele cantitativ și ca durată sunt mult mai mari. De asemenea sunt administrate în ulcerul de stress și cel iatrogenic dar eficiența nu este clar dovedită.

Toxicitate. Sunt foarte bine tolerate iar efectele adverse nu apar decât la 1-2%. Cele mai frecvente r.a sunt: țiuieli în urechi, somnolență, cefalee, neliniște, confuzialitate, reacții psihotice, rash, constipație, vomă, diareea, artralgii. Mielosupresia este o altă r.a. posibilă. Tot foarte rar sunt descrise creșteri enzimatice hepatice. Cimetidina produce cele mai multe r.a. în timp ce nizatidina cele mai puține.

Efecte nervos centrale. Cimetidina poate determina jargonofazie, delir, stare confuzională, mai ales la vârstnici. Celelalte dau rar aceste reacții.

Efecte endocrine. Cimetidina se leagă de receptorii androgenici și ca urmare poate determina ginecomastie, galactoree, tulburări de secreție seminală și impotență sexuală, mai ales la dozele din SZE.

Efecte hematologice. Cimetidina a fost implicată în apariția de granulopenii trombopenii și anemie aplastică. S-au semnalat extrem de rar astfel de r.a. la ranitidină și niciodată la famo- și nizatidină.

Efecte cardiace. Sunt determinate de acționarea receptorilor H2 cardiaci. Sunt descrise bradiaritmii, tahiaritmii.

Hepatotoxicitate. S-a semnalat posibilitatea colestazei indusă de cimetidină și hepatita indusă de ranitidină – ambele reversibile.

Anti H_2 și sarcina – nu s-a dovedit nici un efect nefavorabil în timpul sarcinii atât pentru mama cât și pentru făt. Trebuie reținut că aceste droguri trec prin placentă și sunt secretate și în lapte.

Interacțiuni cu alte medicamente. Apare îndeosebi la administrarea cimetidinei. Cimetidina crește toxicitatea următoarelor medicamente: warfarină, fenitoină, propranolol, metoprolol, labetalol, chinidină, xilină, teofilină, diazepam, sulfonil uree.

IX.b.2.2.2. Clasa inhibitorilor pompei de protoni

Aceste substanțe conțin nucleu benzimidazolic. Primul medicament descoperit al acestei clase este omeprazolul care întrunește cele mai multe sufragii în ce privește utilizarea; celelalte sunt lansoprazolul, pantoprazolul, rabeprazolul, esomeprazolul (izomerul S optic al omeprazolului). Toate aceste medicamente pot fi utilizate în cadrul triplei terapii antihelicobacter fapt care a făcut ca această clasă să se distanțeze și mai mult de celelalte. Posologia în ulcerul necomplicat este Omeprazol 20 mg/zi, Esopmeprazol 20mg zi, Lansoprazol 30mg/zi și Pantoprazol 40mg/zi. În cazul ulcerelor complicate, a celui hemoragic, în sindromul Zollinger-Ellison, dozele sunt mai mari.

Omeprazolul

Mecanism de acțiune. Omeprazolul este un inhibitor specific al pompei de protoni (al ATP-azei H+/ K+ dependente situată la nivelul celulei parietale) cu care se leagă covalent. Ca urmare a mecanismului său de acțiune(acțiune în faza finală a secreției) diminuă secreția de acid gastric oricare ar fi natura stimulului care o generează.

Farmacocinetică/farmacodinamică. Medicamentul este condiționat în capsule enterosolubile deoarece mediul acid distruge substanța activă. Absorbția substanței se face în totalitate în intestinul subțire și este totală în 3-6 ore. Biodisponibilitatea după o doză singulară este de aproximativ 35%. După administrarea repetitivă de doze cotidiene unice biodisponibilitatea creste la 60%. Absorbția concomitentă de alimente nu influențează biodisponibilitatea. Fixarea pe proteinele plasmatice este de aproximativ 95%. Deși începutul inhibiției secreției este rapid, efectul maxim al acțiunii omeprazolului apare după 4 zile de la începutul tratamentului. Efectul antisecretor se ridică până la procente de 80-95. O singură doză menține eficacitatea peste 24 de ore. Este biotransformat hepatic de sistemul enzimatic al citocromului P450 în metaboliți inactivi și eliminat pe cale urinară. Izomerul S optic al omeprazolului (care este un izomer R) are o metabolizare hepatică întârziată, care îi conferă o durată prelungită de acțiune.

Indicații terapeutice. **1)** Ulcerul duodenal; **2)** Ulcerul gastric; **3)** Sindrom Zollinger-Ellison; **4)** Esofagita de reflux; **5)** Tratamentul infecției **H.p.**

Precauțiuni de utilizare. Atunci când este utilizat în ulcerul gastric, trebuie luate masuri suplimentare de diagnostic al benignitatii leziunii deoarece, exista posibilitatea reepitelizarii chiar și a unor ulcerații maligne, fapt care determina scăderea vigilentei oncologice.

La pacienții care primesc omeprazol dozele de diazepam, fenitoină, teofilină, warfarină, trebuie reduse deoarece metabolizarea lor hepatica este întârziată.

Este recomandabil ca atunci când se asociază cu hidroxid de magneziu, de aluminiu sau alte gastroprotectoare, dozele de omeprazol să fie administrate la distanță de acestea datorită posibilei interferențe în procesul de absorbție.

Este de evitat utilizarea omeprazolului în primul trimestru de sarcină.

Reacții adverse. Sunt rare. S-au semnalat cefalee, greață, vomă, diaree, constipație, flatulentă; foarte rar reacții alergice cutanate de tip rash.

Probleme la utilizarea cronică a IPP

• Hipergastrinemia indusă de IPP. Utilizarea pe termen scurt nu duce la modificări majore a nivelului gastrinemiei. După un an de utilizare a IPP nivelul ridicat al gastrinei, peste 100 pg/ ml este regăsit la ~23% din pacienți și nivel peste 400pg/ ml la cca. 5% din indivizi. Nivelul seric al gastrinei revine la normal la circa 4 săptămâni de la întreruperea tratamentului. Utilizarea prelungită a IPP, care deși crește cronic nivelul gastrinei, nu induce dezvoltarea tumorilor carcinoide la nivelul stomacului (așa cum se întâmplă la pacienții cu gastrita atrofică și la cei cu Zollinger-Ellison MEN 1).

• Accelerarea atrofiei gastrice la pacienții infectați Hp.

• Poluarea bacteriană gastrică

• Malignizarea. Nici un studiu nu a evidențiat posibilitatea ca administrarea cronică de IPP să inducă malignitate gastrică.

Posologie. Se administrează într-o singură priză, preferabil dimineața cu 15 minute înainte de masa. Doza obișnuită este de 20 mg/zi care poate fi crescută la 40-80 mg/zi. Omeprazolul se poate folosi și injectabil indicația majora fiind ulcerul hemoragic, unde dozele utilizate sunt mai mari. În ce privește eficacitatea medicamentului în oprirea hemoragiilor ulceroase efectul este dubitabil.

În ce privește eficiența comparativă:

- Omeprazol 40 mg zi vindeca ulcerul în 98% în 4 săptămâni;
- Omeprazol 20 mg zi 95% vindecări în 4 săptămâni;
- Ranitidina 300 mg 84%;
- Famotidina 40 mg 82;
- Cimetidina 800 mg seara 80%;
- Ranitidina 150 75%;
- Cimetidina 400mg la 12 ore 72%.

IX.b.2.2.3. Agenții antimuscarinici

Singurul care a fost utilizat eficient a fost pirenzepina, dar actualmente este absolut periferic.

IX.b.2.2.4. Agenții protectori de mucoasă – citoprotectoarele

Sucralfatul. Este singurul „pansament” protector considerat considerat cu eficacitate semnificativă. Este un zaharid de aluminiu siliconat care se solubilizează în mediul acid gastric unde își pierde cationii, se încărca negativ și se polimerizează formând o substanță vâscoasă foarte adezivă. Fiind electronegativ are un tropism deosebit față de moleculele proteice pozitive aflate la nivelul craterului ulceros față de care se leagă electromagnetic, protejând craterul de acțiunea clohidropeptică. De asemenea împiedică retrodifuziunea ionilor de hidrogen și chelează sărurile biliare care refluează din duoden. Este folosit pe cale orală și se elimină fecal. O mică

proporție 1-2% se absoarbe și se elimină la nivel renal. Folosirea cronică abuzivă poate determina encefalopatie prin tezaurizarea aluminiului la nivelul creierului mai ales în situația când individul are un grad de insuficiență renală. Nu se asociază cu antisecretorii deoarece neutralizarea mediului gastric îi împiedică activarea.

Compușii de bismut coloidal. Ca și sucralfatul bismutul pare să aibă un tropism pentru craterul ulceros să îl acopere și să îl protejeze. De asemenea inhibă producția de pepsină, stimulează mucusul și producția de prostaglandine protective. Este utilizat și în terapia combinată anti H.pylori. Subcitratul și subsalicilatul de bismut sunt cele mai utilizate. Limitarea medicamentului este data de posibilitatea de a determina encefalopatie toxica.

Analogii de prostagladine.

Prototip este misoprostolul (Cytotec). Este analog de prostaglandina E_1. Are efecte citoprotectoare prin creșterea producției de mucus, de bicarbonat și vasodilatație la nivelul peretelui gastric; prezintă efecte antisecretorii moderate. Semiviața este de 1,5-3 ore. Are 200 de micrograme per tb. Posologia este de 1 tb/6 ore. Indicații: efect preventiv antiulceros la folosirea AINS. Poate fi folosit în tratamentul ulcerului activ dar eficacitatea este inferioară celorlalte clase de medicamente mai sus prezentate. Contraindicația majoră – sarcina deoarece provoacă declanșarea travaliului. Inițial considerat medicamentul cu cea mai mare forță protectivă și implicit nr. 1 în prevenirea ulcerului indus de agresiunea AINS, actualmente cedează locul Omeprazolului și în ce privește medicația cu viză profilactică în ulcer.

Carbenoxolona. Extract de licviriție (licorice) care conține acidul glicirizinic. Crește producția de mucus și prostaglandine protectoare. Efectele secundare aldosteron – like (hipertensiune, retenție de apă și sare, hipokaliemie) sunt majore și îi limitează utilizarea. Actualmente medicamentul este foarte probabil utilizat prin excepție.

IX.c. Prevenirea leziunilor induse de AINS

Domeniul este încă disputat. Intră în discuție:

- antiacidele – pansamentele gastrice sunt practic inefective;
- Anti H2 – acestea pot preveni ulcerele duodenale dar nu și pe cele gastrice; în principiu studiile efectuate în legătura cu efectul protector al antiH2 au arătat că nu au eficacitate în prevenirea leziunilor induse de AINS;
- inhibitorii de pompă de protoni – previn ulcerul duodenal dar mai puțin pe cel gastric; la ora actuală această clasă trece pe locul unu și la capitolul profilaxia ulcerului;
- agenții barieră de protecție (barrier agent) – sucralfat – previne ambele localizări ale ulcerului;
- analogii prostaglandinici – misoprostolul – medicament eficace în prevenirea leziunilor induse de AINS aprobat de FDA. Este analogul structural al PGE1, crește producția de mucus, creste fluxul sanguin, și inhibă producția de acid. Nu se cunoaște exact dacă protecția indusă de misoprostol este rezultatul creșterii

mecanismelor protective, inhibarea acidității sau amândurora. Misoprostolul are efect protectiv și mai puțin curativ în ulcerele la care mecanismul apărării mucoasei este insuficient. Ca urmare ulcerele induse de AINS răspund mai bine tot la Omeprazol, anti H_2 etc.;

- AINS care eliberează Oxid Nitric; este un foarte puternic vasodilatator care are efect pe creșterea vascularizației gastrice; se încearcă preparate de tip nitrofenac (diclofenac +NO- oxid nitric), sau nitronaproxen;
- AINS cox-2 specifice – pare chestiunea cea mai actuală și de viitor.

IX.d. Tratamentul infecției H.p.

Deși inițial schemele terapeutice indicau o eradicare în jur de 90-95%, metaanalize efectuate recent sugerează o cifră de eradicare de cca. 80%.

Indicațiile de eradicare a H.p.

Indicații majore:

- ulcerul gastroduodenal activ sau nu;
- ulcerul hemoragic;
- limfomul gastric MALT – low grade;
- gastrita atrofică;
- după rezecția în cancerele gastrice H.p.+.
- anemia feriprivă idiopatică;
- purpura trombocitopenică idiopatică.

Indicații relative:

- dispepsia funcțională;
- istorie familială de cancer gastric;
- tratament de cursă lunga cu inhibitori de pompă de protoni pentru boala de reflux esofagian;
- terapia cu AINS;
- după chirurgia stomacului pentru ulcer;
- la cererea pacientului;

Indicații discutabile:

- prevenirea cancerului gastric când lipsesc alți factori de risc;
- subiecți asimptomatici.

Scheme de tratament recomandate pentru eradicarea infecției cu H.p.:

1) OMEPRAZOL (20 mg) SAU LANSOPRAZOL (30mg) sau PANTOPRAZOL (40mg) – 1tb/12 ore – 7zile, la care se adaugă:

2) a) METRONIDAZOL (500 mg la 12 ore) sau TINIDAZOL (500 mg la 12 ore) + CLARITROMICINA (250 mg la 12 ore) – 7 zile;

sau b) AMOXICILINA (1000 mg 12 ore) + CLARITROMICINA (500 mg la 12 ore) – 7 zile;

sau c) AMOXICILINA (500 mg la 8 ore) + METRONIDAZOL (500 mg la 12 ore) – 7 zile;

Care este șansa recăderii după ce s-a produs eradicarea HP? În mod normal odată ce s-a produs eradicarea individul nu se reinfectectează cu HP. Șansa ca infecția HP să se producă din nou este de 1-2%.

IX. e. Tratament Chirurgical

Generalități

Până la jumătatea anilor '70 tratamentul bolii ulceroase se baza pe prescripții dietetice și administrarea de alcalinizante, pansamente etc. După numeroase cicluri ulceroase sau când boala se complica internările erau mai frecvente și pacientul ajungea adesea la operație. Odată cu apariția inhibitorilor de H2 și mai apoi a IPP, descreșterea internărilor și a intervențiilor chirurgicale pentru ulcer a fost un lucru prezent pe tot parcursul ultimilor decenii.

Prima operație pe stomac a fost efectuata de Jules Pean în 1979: o pilorectomie pentru cancer și bolnavul a murit 5 zile mai târziu. În ultimii 20 de ani ai secolului 19 operațiile pe stomac erau pentru cancer – și pacienții supraviețuiau puțin. În 1881 Rydigier a efectuat prima rezecție pentru un ulcer gastric iar în ziarele medicale s-a publicat cu titlul „prima intervenție pentru ulcer" și la sfârșitul articolului, „sperăm să fie ultima". Prima operație pentru ulcer duodenal a fost efectuata de Codivila în 1893.

Iată **indicațiile** actuale pentru chirurgia ulcerului:

- în hemoragii când terapia endoscopică este ineficientă
- stenoza ulceroasă care nu se poate dilata endoscopic
- perforația ulceroasă
- ulcerele gastrice care macroscopic creaza impresia de malignitate, care manifestă o rezistență la tratament și la care biopsiile sunt neconcludente – au indicație chirurgicală.

Obiectivele chirurgiei actuale nu s-au schimbat: controlul hemoragiilor digestive, rezolvarea perforației, cura obstrucției. Se remarca faptul ca numărul operațiilor a scăzut semnificativ chiar și pentru ulcerul complicat. De asemenea operațiile sunt mai dificile dat fiind vârsta pacientului, tratamentele cortizonice și AINS, precum și prezența frecventă a comorbidităților.

VI.D.3. Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison

Doar 15-25% sunt rezecabile chirurgical. Clasicul procedeu era gastrectomia totală pentru că înlătura toți receptorii pentru gastrină. Se spunea ca cea mai proastă operație pe care poți să o faci la un ulcer cu **SZE** este gastrectomia subtotală deoarece recidiva este regula. În cazurile MEN I este necesară o investigare în vederea paratiroidectomiei. Gastrinoamele neresectabile se tratează hormonal, chimioterapic și prin chemoembolizare (5-FU și streptozotocin și doxorubicin). Supraviețuirea la 10 ani este de 25% la bolnavii cu SZE cu metastazare. Tratamentul antisecretor s-a dezvoltat major prin introducerea în 1972 a anti H2; obiectivul declarat în **SZE** este

scăderea debitului acid bazal sub 10 mval/1h. Dozele se administrează la 6 ore și se consideră că în medie cantitatea trebuie crescută cu cel puțin o doză pe an. În acest fel se ajungeau la doze de 5-9 g cimetidină/zi. Inhibitorii de pompă de protoni se administrează în doze de 20-160 mg/zi pentru omeprazol și 30-165 mg/zi lansoprazol; aceste medicamente reduc mult mai bine DAB de multe ori chiar sub 2 mval/1h.

Bibliografie

Akiko Shiotani and David Y. Graham, *Pathogenesis and Therapy of Gastric and Duodenal Ulcer Disease*. *The Medical Clinics of North America – Recent advances în Gastroenterology, Vol. 86*, Number 6, Nov. 2002.

Crofts T.J., Park K.G.M., Steele R.J.C., Chung S.S.C., *A randomized trial of nonoperative treatment for perforated peptic ulcer*. NEJM, 1989: 320: 970-974.

Koness R.J., Cutitar M., *Perforated peptic ulcer: determinants of morbidity and mortality*. Ann Surg, 1990: 56: 280-284.

Leontiadis G.I., Sharma V.K., Hoeden C.W., N*on-gastrointestinal tract association of Helicobacter Pylori infection*. Arch Intern, 159: 925-940, 1999.

Nimish Vakil, Francis Megraud, *Eradication therapy for Helicobacter Pylori*. Gastroenterology 2007; 133. 985-1001.

Rigg K.M., Stuart R.C., Roseberg I.L., *Conservative management of perforated peptic ulcer*. Lancet, 1990: 335; 339.

Stuart Jon Spechler, *Peptic ulcer disease and its complications*. Sleisenger & Fordtran 7th Edition, Ch. 40 p747-777.

Suter M., *Surgical treatment of perforated peptic ulcer: is there a need for a change?* Acta Chir Belg 1993: 93: 83-87.

Theodore N., Pappas & Julie A. Lapp, *Complications of Peptic Ulcer disease: Perforation and obstruction*. Gastrointestinal Emergencies, 2nd edition, 1997; cap 6, 87-99 (editor Mark B Taylor-Wiliams & Wilkins).

William Chey, James Scheiman, *Peptic Ulcer disease*; Lange Medical Book-Diagnosis & Treatment în Gastroenterology, Second Edition 2003, cap. 20; 323.

CAPITOLUL IV

CANCERUL GASTRIC

Dr Cristian Balahura,
Șef lucrări dr. Gabriel Constantinescu

Malignitățile gastrice cuprind un spectru larg din punct de vedere anatomopatologic incluzând adenocarcinomul, limfomul gastric, cancerul metastatic, leiomiosarcomul, sarcomul Kaposi și carcinoidul. Termenul de cancer gastric se referă strictosensu la tumora denumită carcinom cu această localizare.

EPIDEMIOLOGIE

Literatura de specialitate consemnează date diferite despre incidența și prevalența cancerului gastric precum și al poziției sale în clasamentul malignităților. În orice variantă statistică malignitățile gastrice ocupă un loc de vârf în ce privește atât prevalența cât și mortalitatea.

Se consideră că pe glob prevalența este între 5-100/100000 – cu o tendință evidentă de scădere în țările dezvoltate industrial. In Japonia prevalența este de aproape 100. În Franța variază între 13-15. În SUA era în 1935 33/100000 iar în 1990 6/100000 (studiile pe 1997 arată o prevalență la barbați de 5/100000 și la femei de 2,3/100.000 cu un număr total de decese de 22800 cazuri). Singurul care are tendința de creștere ar fi cancerul cardiei și al jonctiunii eso-gastrice. Limfomul malign non-Hodgkinian reprezintă cca. 3-5% din tumorile gastrice maligne, fiind a doua malignitate a stomacului după adenocarcinom.

Chiar în aceste condiții cancerul gastric este a patra malignitate ca frecvență după cel pulmonar, colon și sân. Este cancerul digestiv al doilea ca frecvență după cel colorectal. Raportul barbați femei este de aproximativ 2. Vârsta la care apare este de obicei după 45/55 ani (F/B). În anii 90 cancerul gastric era cotat a doua cauză de mortalitate prin cancer pe glob cu un total de 628.000 de decese pe an (diferența între statisticile de prevalență fată de cele de mortalitate sugerând fatalitatea înaltă a bolii).

ETIOPATOGENIE

Ca și pentru alte malignități, înțelegerea dezvoltării adenocarcinomului gastric este incompletă. Fară indoială că genetica acestei afectiuni este foarte importantă. Cercetătorii acestui domeniu consideră că pattern-ul epidemiologic dar și genetic este diferit în funcție de tipurile histologice majore ale adenocarcinomului gastric: tipul difuz și cel intestinal. Tipul difuz este foarte slab diferențiat, nu generează structuri glandulare, are propensitate către vârsta tânară, nu generează mari deosebiri în ce privește prevalența pe arii geografice și sexe și se insoțeste de un prognostic foarte prost. Tipul intestinal formează glande, apare la vârste mai înaintate, are prevalență ridicată în zonele geografice cu risc și are tendința de declin în ultimile decade. Tipul intestinal se dezvoltă printr-un proces gradual (multistep) ce se aseamănă cu cel al cancerului rectocolonic: mucoasa normală, proliferare epitelială, adenom precoce, adenom tardiv (early și late adenoma) și apoi carcinom.

Factorii predispozanți sunt:

Gastrita cronică – atât cea fundică cât și cea antrală, la stomacul operat cât și la cel neoperat. Cea mai importantă ca factor de risc este gastrita atrofică. Gastrita din boala Biermer a fost cotată cu mulți ani în urmă o leziune cu risc înalt(creditată cândva cu un potențial de malignizare de 20-30 ori mai mare decât la normal). Studii epidemiologice recente au identificat un risc cu mult mai mic, nu mai mult de 2 ori fată de populația standart. Mecanismul prin care gastrita creează acest risc înalt este apariția metaplaziei intestinale în care epiteliul gastric este inlocuit cu epiteliu columnar intestinal. Există trei tipuri de metaplazie intestinală:

tip I – este foarte asemănător cu caracteristicile morfopatologice ale epiteliului intestinal și este caracterizat caracterizat prin prezența de cripte longitudinale, de celule în cupă secretoare de sialomucine și de enterocite cu potențial absorbtiv bine dezvoltat. Acest tip de metaplazie intestinală nu se corelează cu un risc crescut în ce privestre dezvoltarea carcinomului gastric.

tip II – este un tip intermediar între I și III. Prezintă cripte dezvoltate incomplet sau absente, celule absorbtive rare, celule în cupă cu secretie preponderentă de sialomucine și mai puțin de sulfomucine

tip III – conține un grad de metaplazie incompletă, cu puține celule absorbtive, cu celule columnare de tip intermediar și prezența de celule în cupă secretoare în mod predominant de sulfomucine.

Metaplazia intestinală în tipurile II și III generază un risc de dezvoltare a cancerului gastric de 20 de ori mai mare decât normalul. Tipurile II și III de metaplazie intestinală sunt precursoare ale cancerului tip intestinal în 80% dintre aceste cazuri dar nu se corelează cu dezvoltarea tipului difuz. Circa 40% din patienții cu metaplazie intestinală tip III dezvoltă cancer gastric precoce după evaluarea la 5 ani de follow up.

O mentiune aparte o constitue *gastrita Menetrier* care are risc de cancerizare până la 10%. Pe de altă parte gastrita Menetrier este o afecțiune rarisimă în așa fel încât șansa ca un practician să o întîlnească este extrem de mică.

Ulcerul gastric. În literatura modernă problema transformării maligne a ulcerului gastric este mult mai puțin abordată. Clasic se puneau în discuție variantele ulcerului cancerizat(malignizat) sau cancerului ulcerat. S-a stabilit deja de multă vreme că elementul de risc pentru malignitate nu este ulcerul în sine ci gastrita satelită și mai ales infecția cu Helicobacter. Este cunoscut de asemenea faptul că 2-6% din ulcerele gastrice peste 1 cm, care au o semiologie benignă din punct de vedere endoscopic sunt de fapt maligne.

Helicobacter pylori. Studiile îl consemnează ca factor de risc atât pentru adenocarcinom (de tip intestinal sau difuz) cât și pentru limfomul gastric malign. **H.p.** este asociat mai ales cu gastrita tip B antrală – el determină metaplazie intestinală și scăderea secreției acide. La pacienții la care infecția cu **H.p.** se însoțește de scăderea secreției acide, apariția gastritei atrofice se produce la o rată de 1-3% pe an. La ora actuală **H.p.** este cotat carcinogen de ordin 1. (vezi și capitolul Ulcerul gastroduodenal V.a.2.5.3.). Tulpinile CagA-pozitive de **H.p.** au fost asociate cu scăderea semnificativă a nivelului de acid ascorbic în secreția gastrică și în secundar generarea unui exces de nitriți.

Stomacul operat. Există un risc crescut de malignizare în rezecția gastrică Billroth II și mult mai puțin în cea Bilroth I. Se discută dacă vagotomia și piloroplastia sunt factori de risc. Riscul apare după 15-20 de ani de la intervenția chirurgicală. Mecanismul pare să fie tot prin apariția gastritei, dar mai intră în discutie hipoclorhidria și în subsidiar poluarea microbiană, precum și refluxul duodenogastric.

Polipii gastrici. Polipii hiperplastici, inflamatori, au un risc mic de malignizare de sub 1%. Polipul adenomatos unic sau multiplu reprezintă însă factor de risc și ca urmare este considerat o leziune precanceroasă. Sanșa de malignizare variază foarte larg pe diferitele statistici dar în medie circa 10% din polipii adenomatosi pot dezvolta carcinoma in situ după un follow-up de 4 ani.

Sindroamele imunodeficitare congenitale sau dobandite – cresc riscul pentru limfomul gastric.

Fumatul este considerat un factor de risc de luat în seamă și în cazul cancerului gastric dublând statistic incidența lui. Alți factori cum sunt cafeaua, alcoolul, Coca-Cola, nu sunt consemnați în literatură.

Factori dietetici

- aportul scăzut de proteine, de vitamina A și C (inhibă transformarea nitraților în nitriți), în timp ce fructele proaspete, vegetalele și alimentele bogate în vitamina C sunt protective;
- dieta sarată, afumată – cu aport mare de nitrați (nitrosaminele se transformă la nivelul mucoasei în produși ce blochează AND-ul);
- sărăcia crește riscul de cancer (sistemul de conservare al alimentelor prin refrigerare este implicat în scăderea prevalenței bolii);
- la ora actuală prezența nitraților în alimentele sărate, uscate, afumate este cotată ca fiind un mare risc. Nitrații sunt convertiți în nitriți de bacterii exogene care contaminează alimentele. Poluarea exogenă, inclusiv cu Helicobacter apare mai

ales la populațiile sărace care nu pot conserva și refrigera alimentele. Colonizarea endogenă apare ca urmare a scăderii acidității gastrice spre exemplu după chirurgia stomacului (care rezecă zona secretorie), în gastrita atrofică, etc.

Anomaliile genetice au fost descrise în cancerul gastric indiferent de zona geografică. Implicările genetice în ce priveste apariția și dezvoltarea cancerului gastric sunt mult mai bine cunoscute pentru tipul intestinal și mult mai puțin pentru cel difuz.

Există câteva tipuri de anomalii genetice:

1) Inhibiția unor gene:

- mutația genei p53. Gena p53, identificată pe cromozomul 17q, este implicată în supresia tumorală prin acțiunea reparatorie la nivelul ADN. În cazul cancerului gastric este consemnată mutația p53 cu o frecvență de 38-71%. Se consideră că scăderea activității genei p53 este un eveniment care se petrece în fazele precoce ale oncogenezei gastrice, deoarece anomalia este intâlnită relativ frecvent și în cazul aparitiei metaplaziilor intestinale și al displaziilor;
- mutația genei APC (adenomatous polyposis coli). Gena APC este identificată pe cromozomul 5q, și are ca mecanism de acțiune inactivarea beta-cateninei citoplasmice (beta catenina având ca rol inhibiția unor factori de proliferare celulară);
- mutația/supresia genei FHIT (*Fragile Histidine Triad*). Este un supresor de creștere tumorală și anomalia ei este întâlnită pană la 2/3 din pacientii cu cancer gastric;
- supresia/mutația genei DCC. Apare între 30-și 50% dintre pacienții cu cancer gastric și este asociată cu o creștere semnificativă a metastazării hepatice.

2) Superexprimarea altor gene:

COX-2. Amplificarea răspunsului COX-2. Nivelul COX-2 este ridicat în cancerul gastric și asociat cu creșterea determinărilor ganglionare ale bolii. În consecință utilizarea de aspirină ar scădea propensitatea pentru dezvoltare a cancerului gastric.

VGEF. Este un factor de creștere angiogenică implicat în dezvoltarea vasculară a tumorilor. Prezența lui la peste jumatate din cazuri este asociată cu dezvoltarea metastazelor ganglionare și hepatice.

3) Instabilitatea microsatelită

Apare variabil în cancerul gastric (20-45%) și mult mai frecvent în cancerul colonic mai ales cel familial ereditar nonpolipozic. Instabilitatea microsatelitilor se referă la un defect al genelor implicate în reparația ADN cum sunt cele catalogate generic MLH1 și MLH2.

În ce privește ereditatea s-a remarcat o agregare familială a bolii care este întâlnită de 2-3 ori mai frecvent la rudele bolnavilor. De asemenea rudele pacienților cu sindromul polipozei adenomatoase familiale dezvoltă cancer gastric de 10 ori mai frecvent decât populația generală.

Sindromul Peutz-Jeghers. Creează o propensitate de circa 29% de dezvoltare a cancerului gastric, riscul incepând încă din copilarie.

Aspirina. Consumul cronic de aspirină este asociat cu descreșterea prevalenței cancerului gastric. Asa cum se cunoaște superexpresia COX-2 promovează creșterea tumorală și inhibiția ei determinată de consumul cronic de aspirină reduce rata de apariție a cancerului gastric.

Riscul familial. Șansa unui individ de a dezvolta cancer gastric este de două-trei ori mai mare atunci când o rudă de gradul I a dezvoltat acestă boală și este independentă de ceilalti factori de risc.

MORFOPATOLOGIE

MICROSCOPIE

Așa cum am amintit, c*arcinomul gastric* este de două tipuri:

1) tipul intestinal, în care celulele au o bună coeziune și formează structuri glandulare; aspectul este de adenocarcinom(aici intră și varianta de adenocarcinom mucosecretant cu inel în pecete.). Tipul intestinal apare mai frecvent la bărbați, se dezvoltă adesea pe leziune precanceroasă, este frecvent ulcerativ și apare mai frecvent antral și pe mică curbură;

2) tipul difuz cu celule slab diferențiate, care par că se dezvoltă separat cu mică coeziune între ele și invadează individual peretele gastric, putându-se aglomera în travee și noduli. Acest tip celular de cancer nu formează glande. Apare mai frecvent la tineri și femei, nu este asociat de regulă cu leziuni precursoare și are tendința de a se dezvolta și infiltra în tot stomacul determinând uneori așa numită linită plastica. Tipul difuz are un prognostic mai defavorabil decât tipul intestinal.

Limfomul malign nehodgkinian primitiv al stomacului – cel mai adesea tipul difuz cu celule mari, se întâlnește cu o frecvență de 3-5% (frecvență în creștere). Alte tumori maligne ce pot fi intalni la nivelul stomacului sunt: *cancerul metastatic*, *leiomiosarcomul*, *carcinoidul.*

LOCALIZARE

Circa 32% din cancere sunt localizate în stomacul distal, 17% în porțiunea medie a stomacului și restul de 39% în treimea superioară, restul de 12% fiind localizate în întregul stomac.

MACROSCOPIC

Adenocarcinomul

a) Cancerul gastric avansat (vezi figurile 1-9)

În 1926 Borrmann a clasificat adenocarcinomul gastric (clasificare care se referă la cancerul gastric avansat) în patru tipuri:

- tipul I – vegetant – formațiune cu aspect protruziv, neregulat, uneori cu ulcerații, friabil, sângerând (20%);

• tipul II – ulcerat – tipic este ulcer cu diametru mare, margini neregulate, pliuri persistente(40%);
• tipul III – excavat (ulcerație + infiltrație) (10%);
• tipul IV – infiltrant (difuz) – reacție inflamatorie fibroblastică mare în mucoasă și submucoasă – uneori realizează aspectul de schir – linită plastică(30%).

Cancerul infiltrativ fundocorporeal invadează în 80% esofagul inferior; cel infiltrativ antropiloric prinde în 20% duodenul.

b) Cancerul precoce

Este o forma anatomopatologică de cancer care nu depășeste submucoasa (este limitat la mucoasă și submucoasă fară a implica muscularis propria). Definitoriu, atingerea ganglionară nu este luată în consideratie fie că există fie că nu. Unii autori îl denumeau „superficially spreading cancer" din cauza surprinzătoarei autolimitări în fazele inițiale în care poate rămâne mult timp. Cancerul precoce poate avea multiple cicluri ulceroase. Clasificarea acestei forme de cancer gastric aparține Societății Japoneze de Gastroenterologie (vezi figurile 10-12):

Tip I – protruziv

Tip II – superficial

a) ușor supradenivelat;
b) plan (mucoasa se diferențiază fată de cea normală prin modificări de culoare și luciu);
c) ușor subdenivelat.

Tip III – excavat

Există asocieri IIc + III, III + IIc primul din termeni semnificând forma dominantă. Formele I și a II-a sunt rare – împreună insumand aproximativ 15%. Formele IIb și IIc se gasesc la 30%; acestea se pot confundă cu ulcerul în faza de vindecare. Formele IIc +III și III+IIc sunt cele mai frecvente în SUA – cca.70%

Limfomul gastric. Este cea mai frecventă localizare extraganglionară a LMN. Limfomul gastric primar reprezintă 2% dintre limfoame. Unele sunt primitiv gastrice altele în cadrul limfomului abdominal. Limfoamele sunt cel mai frecvent cu celula B. Histologic tumorile variază de la cele bine diferențiate (limfoamele MALT) pană la cele mai slab diferențiate - limfoame cu inaltă malignitate cu celulă mare. Aspectul în 10% este de „volcano ulcer" – un crater adanc inconjurat de margini ridicate. Cel mai frecvent aspect este însă cu „pliuri ulcerate difuz". Prezența la examnul endoscopic de ulcere multipe, de obicei superficiale, eventual confluente, trebuie să ne trezească suspiciunea de limfom gastric. Alteori îngroșarea pliurilor plus rigiditate cu aspect clinic și endoscopic de stenoză. Aspectul limfomului infiltrant este greu de diferențiat de cel Borrmann IV. Mai rar limfomul poate da 1-2 mase polipoidale de 1,5 -5 cm, colorate pal, de consistentă fermă. Duodenul poate fi prins concomitent în 10-25%. Biopsia endoscopică poate da greș pentru că adesea celulele maligne care determină infiltratele specifice sunt situate profund.

Cancerul metastatic. În ordinea frecvenței dau metastaze în stomac cancerele: de pulmon, de sân, melanomul malign (**vezi figurile 13-14**); mai rar din ovar, testicule, ficat, colon, paratiroide.

METASTAZARE

Extensia locoregională a cancerului se face spre seroasă și tesutul perigastric uneori relizându-se aderența de organele din jur: pancreas, colon ficat. Extensia se face pe cale limfatică (ganglionii supraclaviculari), pe cale hematogenă sau prin intermediul peritoneului. Cea mai frecventă primă stație de invazie hematogenă este ficatul, apoi plămânul dar și alte organe putând fi invadate. Metastazarea intraabdominală apare frecvent: tumorile Krukenberg în ovar, în zona periombilicală – „Sister Mary Joseph node", în sacul Douglas (semnul Blumer).

TABLOU CLINIC

În stadiile precoce manifestările sunt minore și adesea nespecifice fapt care conduce mai întotdeauna la întârzierea diagnosticului. În cazul cancerului gastric trebuie avut în vedere faptul că este într-un moment bun al operabilității într-o perioadă în care pacientul poate avea aspectul unui om sănătos. De asemenea criteriul vârstei chiar dacă este important nu este decisiv, vârsta tânără având și ea un procent important din prevalența generala.

În cazul cancerului gastric precoce simptomatologia este adesea de tip dispeptic sau uneori de tip ulceros, în cele mai multe situații bolnavii fiind asimptomatici. Atunci când simptomele alarmează bolnavul și îl aduc la medic, cancerul gastric este de obicei intr-un stadiu avansat.

În ce priveste tipurile de simptome:

A) Digestive – Pot depinde de localizarea inițială a tumorii. De obicei bolnavii acuză inapetență, discomfort postprandial, plenitudine, epigastralgii, anorexie selectivă, greață. Dacă procesul este antropiloric cu apariția tulburărilor de peristaltică și evacuare poate apare tabloul semiologic al stenozei pilorice. În cazuri rare infiltrarea zonei antropilorice face ca pilorul să devină incompetent și să determine un tablou de sindrom dumping. Localizarea în zona cardială determină disfagie. Din punct de vedere secreției clorhidropeptice, aclorhidria apare în 60-70%, normoclorhidrie în 20% și hiperclorhidrie în 10% din cazuri. Dacă este aclorhidrie poate apare poluare microbiană având drept consecintă diareea și meteorismul. Este foarte important de subliniat că ori de cate ori avem de-a face cu fenomene dispeptice trenante, rebele, recent apărute este necesar să se practice și un examen endoscopic sau radiologic.

B) Simptome de ordin general: astenie, apatie, fatigabilitate, slăbire nemotivată, afectivitate depresivă, subfebră, anemie (orice anemie de cauză neprecizată poate fi determinată de o patologie digestivă inclusiv un cancer gastric).

C) Manifestările paraneoplazice sunt rare și apar de obicei în stadiile avansate. Astfel pot apare:

- sindroame melanodermice determinate de secreție de MSH, prurit;

- sindrom nefrotic;
- tromboflebite recurente;
- neuropatii.

D) Complicații. Pot reprezenta și o modalitate de primă prezentare la medic:

- hemoragia; este de obicei de mică intensitate și cronică; mai rar este importantă dar poate fi și fudroiantă punând în mod acut viața în pericol. Anemia în cancerul gastric este uneori o modalitate prin care boala devine manifestă. Mecanismul principal este hemoragia cronică; de asemenea procesul inflamator neoplazic cu blocarea fierului în depozite participă la realizarea tabloului hematologic de anemie cronică microcitară.
- perforații;
- stenoze esofag inferior, la nivel antropiloric, sau mediogastric;
- fistule gastrocolice;
- hepatomegalie tumorală prin metastazare;
- meta ganglionare;
- compresiuni – duoden, colon, portă.

E) Examen obiectiv. În fazele precoce nu sunt modificări. Cancerul gastric avansat poate determina o paloare semnificativă generată de anemie care este adesea însoțită de scădere ponderală. Din cauza infiltrației locale, a ulcerațiilor, a tulburărilor de digestie există un grad de sensibilitate la palparea epigastrului. În faze foarte avansate procesul gastric este așa de extins, inclusiv diseminat local încât se poate palpa o masă tumorală în abdomenul superior. Metastazarea hepatică poate determina o hepatomegalie tumorală. Prezența adenopatiilor, între care specifice sunt cele supraclaviculare, sunt semne tardive de evoluție a bolii.

EXAMENE PARACLINICE

TESTE HEMATOLOGICE ȘI BIOCHIMICE

Pacientul prezintă adesea anemie cronică hipocromă în general bine tolerată până la 5-6 g Hb%. Sideremia este scăzută în special prin pierdere sanguină cronică. Se întâlnesc semne de inflamație nespecifică, VSH mult mărit, fibrinogenul, prot C reactivă, alfa 2-globulina crescute. Creșterea gammaglutamiltranspeptidazei și a fosfatazei lacaline sugerează metastazarea hepatică.

Markerii tumorali cei mai utilizati sunt antigenul carcinoembrionar (CEA) și CA 19-9, care au o rată mai mare de pozitivitate în cancerul avansat și mult mai mică în cancerul precoce. Determinarea și urmărirea markerilor tumorali are o mult mai mică eficiență în cancerul gastric față de cel colonic.

EXAMINAREA RADIOLOGICĂ

Zeci de ani a fost primul și singurul examen imagistic utilizat în diagnosticul patologiei tubului digestiv superior. În medicina modernă examenul radiologic baritat este din ce în ce mai puțin utilizat pentru diagnosticul cancerului gastric. Practic cancerul gastric precoce este greu de depistat prin examinare radiologică. Pentru

cancerul gastric avansat examinarea radiologică are o sensibilitate 60% și o specificitate de până la 90%. Această lipsă de senzitivitate este o mare limitare și dacă se adaugă expunerea la radiatii și costurile, atunci scăderea interesului pentru această explorare în diagnosticul cancerului gastric este evidentă. În plus examenul radiologic trebuie dublat în caz de suspiciune de examen endoscopic, net superior atât ca diagnoză macroscopică cât și pentru posibilitatea prelevarii de biopsii. Leziunile mucosale localizate pot scăpa ușor examenului radiologic. Leziunile extinse, leziunile infiltrative, cele protruzive de dimensiuni mari și obstructiile sunt puse relativ bine în evidență prin examinare radiologică. Există totuși în practică și situații când o leziune difuză, infiltrativă, să fie pusă mai bine în evidență la un examen radiologic și subestimată de un examen endoscopic.

Schematic semiologia radiologică a cancerului gastric poate fi organizată astfel:

Pentru *cancerul ulcerat* este descris aspectul de nișă. Nișa malignă are următoarele caracteristici:

- dimensiuni de obicei peste 2,5-3 cm
- contur neregulat
- situarea înăuntrul conturului gastric
- caracter neomogen al opacității
- baza largă de implantare
- neregularitatea reliefului perilezional

Există mai multe variante de nișe maligne:

- nișă în menisc – opacitate lenticulară sau circulară înconjurată de halou clar;
- nișă cu rădăcini;
- nișă în lacună – ulcerație pe un defect de umplere;
- nișă în platou – adâncime mică cu bază largă de implantare.

Pentru *cancerul protruziv* este descris aspectul radiologic de defect de umplere.

Pentru *cel infiltrativ*:

- rigiditate segmentară;
- neregularitatea și creșterea reliefului mucos;
- aspete de tub rigid, trunchi de con, clepsidră;
- incontinență pilorică.

EXAMENUL ENDOSCOPIC

Este examinarea diagnostică de bază în cancerul gastric. În comparație cu alte explorări imagistice are avantajul că pe lângă diagnosticul macroscopic oferă și confirmare histologică obținută prin biopsie. Trebuie cunoscut că examenul endoscopic este eficient nu numai în diagnoticul cancerului avansat dar și al celui precoce. De asemenea endoscopia gastrică trebuie să diferențieze leziunile ulceroase benigne de cele maligne. Dat fiind că doar examinarea macroscopică(aspectul ulcerului, marginile, craterul, dimensiunile, pliurile din jur, peristaltica) nu este suficientă și nu garantează deci benignitatea, biopsierea trebuie efectuată aproape de rutină din orice ulcer gastric chiar la cele la care malignitatea este improbabilă. Nu trebuie uitat că

ulcerele în faza de vindecare pot avea aspectul macroscopic al cancerului gastric precoce, tipul plan subdenivelat.

Chiar dacă este explorarea situată la vârful piramidei eficienței pentru cancerul gastric, trebuie cunoscut faptul că examinarea endoscopică poate și ea „rata” leziuni mici, leziuni plane, leziuni între pliurile marii curburi dar și în portiunea verticală a micii curburi. De asemenea biopsierea poate obține specimene de celule normale chiar dintr-o leziune canceroasă, cu alte cuvinte biopsii fals negative. Fără îndoială că experiența medicului, utilizarea de aparatură performantă, utilizarea standartelor medicale, minimizează erorile. De asemenea verificarea endoscopică a vindecării leziunilor ulceroase, ameliorează și ea posibilitatea erorilor. Utilizarea tehnicilor cu colorații intravitale, endoscopia cu magnificație și cea narrow-band sunt tehnici care fac ca eroarea pentru leziunile mici, suspecte, să fie mult micșorată. Așa cum am spus examinarea endoscopică este foarte eficientă în cancerul avansat. Pentru cancerul precoce însă rata subestimării diagnostice nu este deloc neglijabilă. Medicina japoneză, acreditată la varful eficienței în ce priveste diagnosticul cancerului gastric precoce, raportează o rată a „ratării” de 19% pentru acest tip. În general, rata de „missing cancer” este semnificativ mai mare, fiind citate statistici cu 30-35%.

În final mai trebuie știut că examenul endoscopic are dezvoltate și valențe terapeutice legate de acestă patologie: polipectomia, mucosectomia endoscopică și protezarea obstrucției pilorice la pacienți inoperabili.

EXAMENUL ECOGRAFIC

Ecografia transabdominală poate decela mase mari la nivelul stomacului dar și leziuni de ordinul centimetrilor. De asemenea se poate efectua screeningul ficatului și al ganglionilor pentru evaluarea determinărilor secundare dar acuratețea stadializării este inferioară examenului computer tomografic.

EXAMENUL COMPUTER TOMOGRAFIC

Examenul ideal este CT spiral ***multislice***. Este util atât în diagnosticul cât și în stadializarea tumorii. În ce privește acuratețea diagnosticului pentru cancerul gastric avansat sensibilitatea este de 65-90% în timp ce pentru cel precoce este în jur de 50%. Pentru stadializarea tumorii cifra este de 60-70%, pentru determinările ganglionare este de 40-70%. Determinările secundare hepatice sunt diagnosticate la examenul CT cu o senzitivitate de circa 60% iar metastazele peritoneale la o cifră de 70%.

În 30% din situații cancerul gastric este substadializat la CT, și în 15% suprastadializat.

EXAMENUL RMN

Acuratețea RM este similară cu cea a CT atât în stadializarea tumorii cât și a determinarilor ganglionare. Atât CT cât și RM sunt inferioare ecoendoscopiei în ce privește stadializarea cancerului gastric.

Examenul ECO-ENDOSCOPIC

Stadializarea tumorii (diagnosticul invaziei în profunzimea straturilor peretelui gastric) are o acuratețe medie de peste 80%. Pentru diagnosticarea cancerului precoce senzitivitatea ajunge la peste 90-95%. Acuratețea de detectare a ganglionilor este similară cu cea a ex CT. Examenul eco-endoscopic are și valențe bioptice (puncționarea cu ac a leziunilor submucosase sau ganglionare).

PROGNOSTIC

Supraviețuirea la 5 ani este în medie 18,6% la bărbați și 25,2% la femei (date statistice SUA). Cancerul gastric precoce are un prognostic net mai bun. Din totalul rezecțiilor gastrice doar 5-15% sunt pentru forma „early cancer". În SUA 60% din pacienții cu cancer gastric sunt nerezecabili curativ în momentul diagnosticului.

Atunci când se constată carcinomatoză peritoneală, progosticul este în medie 4-6 saptămâni. Determinările secundare hepatice au un prognostic cu supraviețuire medie la 4-6 luni.

TRATAMENT

1) Chirurgical

Tratamentul chirurgical este clasic și are curabilitate atât în cancerul gastric precoce cât și în cel avansat. Prezența invaziei ganglionare, a invaziei peritoneale sau în organele vecine face ca rata recăderilor să fie mai mare și mai precoce. Chirurgia este procedeul clasic și pentru paliația simptomelor (exemplu cele din stenoza gastrică distală malignă).

Rezecția în scop curativ trebuie să fie largă și să cuprindă cel puțin un grup ganglionar mai departat de cel „prins" de procesul neoplazic. Gastrectomia subtotală se aplică cancerelor distale în timp ce gastrectomia totală se aplică celor proximale. Procedeele radicale cuprind omentectomie și splenectomie. Rezecția gastrică totală nu se mai practică de rutină din cauză că este invalidantă. Chiar dacă cancerul este nerezecabil se indică chirurgia paliativă care este superioară variantelor nechirurgicale. Terapia chirurgicală este discutabilă în limfoame care se tratează conform prescriptiilor generale de tratament al limfoamelor; gastrectomia totală este de evitat în aceste situații. Cura chirurgicală radicală nu se poate realiza decât la 1/3 din cazuri.

2) Tratamentul endoscopic

Endoscopia intervențională este discutată pentru rezecția cancerelor incipiente limitate la mucoasă, la rezecția polipilor maligni și la paliația obstrucției digestive.

a) mucosectomia endoscopică. Are ca principiu rezecția pe cale endoscopică a leziunii maligne în varianta în care aceasta este limitată la mucoasa. Tehnica presupune o etapă de injectare de lichid salin în submucoasă prin care se dorește detașarea mucoasei de submucoasă. Mai apoi rezecția se efectuează cu o ansă specială de polipectomie. Indicația pentru mucosectomie endoscopică este:
   - diametrul leziunii este maximum 2 cm dacă este supradenivelată și maximum 1 cm dacă este subdenivelată;
   - absența ulcerației sau a cicatricilor;

- cancerul este localizat la mucoasă și ganglionii nu sunt invadați (examinare ECO – endo);
- cancerul face parte din varianta histologică tipul intestinal.

b) rezecția endoscopică a polipilor cu celule maligne(carcinom in situ sau invaziv) este întotdeauna o problemă ce necesită decizie medicală discutabilă. Rezecția unui polip cu celule maligne dar care nu invadeaza structurile vasculare sau baza polipului este considerată similară cu vindecarea. La 3-6 săptămâni după rezecție o probă bioptică la locul rezecției trebuie să confirme lipsa de celule maligne.

c) paliația endoscopică a obstrucției digestive. Atunci când chirurgia nu are indicație sau când contraindicațiile sunt majore se pot efectua dezobstrucții pe cale endoscopică. Localizarea cancerului la nivelul cardiei, la nivel antro-piloric sau la gura de anastomoză a stomacului rezecat poate fi surmontată prin montare de stenturi fie ele esofagiene (pentru cancere eso-cardiale) fie de tip enteral – pentru cancerele antro-pilorice (vezi figura 15).

2) Radioterapia. Adenocarcinomul este radiorezistent. Ca urmare radioterapia este utilizată în procedeele paliative de calmare a durerii. În anumite studii i se acordă valoare ca adjuvant al procedeelor chirurgicale. Combinația radioterapie – chimioterapie are în câteva studii eficiență limitată, îndeosebi în ce privește 5-FU care pare să aibă virtuți de radiosensibilizare a tumorii. La ora actuală cel mai eficient medicament în materie de radio-sensibilizare este paclitaxelul dar eficiența lui rămâne de dovedit.

3) Chimioterapia. Nu are rezultate certe. Se folosesc: mitomicina, 5-fluorouracilul, doxorubicina, epirubicine, cisplatin, etoposide, methotrexate, irinotecan. S-a discutat utilizarea profilactică a chimioterapiei urmând rezecției gastrice complete pentru eradicarea micrometastazelor. Se discută și chemoterapia peritoneală hipertermică intraoperatorie în situația în care există invazie peritoneală.

Limfomul gastric primar

Are o frecvență în creștere care se apropie de 3-6%. Stomacul este cel mai frecvent sediu de limfom extranodal. Boala se distinge foarte greu din punct de vedere clinic de adenocarcinom; ambele boli au vârf de frecvență în decada a 6-a. Durerea epigastrică, satietatea precoce, fatigabilitatea, sângerarea sunt manifestări ca și în cazul adenocarcinomului. Circa 95% din cazuri sunt limfoame nonhodgkiniene și 5% sunt Hodgkin. Clasificarea este la fel ca pentru celelalte limfoame. Peste 90% din limfoamele gastrice sunt cele cu celulă B, inclusiv limfoamele MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue). Aceste limfoame MALT apar în tesutul limfatic gastric dezvoltat secundar infecției cu **H.p**. Ca tratament, limfoamele gastrice sunt considerate mult mai bine tratabile decât adenocarcinomul. Tratamentul anti **H.p.**, determină remisiuni semnificative la peste 50-80% din limfoamele MALT și trebuie avut în vedere înaintea celorlate procedee terapeutice. Gastrectomia subtotală urmată de chimioerapia combinată dă 50-60% supraviețuiri la 5 ani la pacienții cu limfom de

înaltă malignitate localizat. Necesitatea operației este discutabilă dacă limfomul este extins la ganglioni și viscere abdominale. De asemenea gastrectomia subtotală urmată de iradiere este discutabilă ca și combinație deoarece este dovedit că cele mai multe recăderi sunt din zonele care sunt în afara campurilor clasice de iradiere. S-a mai discutat dspre riscul de hemoragie digestivă postiradiere deoarece scăderea brutală a volumului tumoral ar crește riscul de hemoragie. Pentru limfomul gastric în fază avansată chimioterapia combinată este modalitatea cea mai bună terapeutică.

CANCERUL GASTRIC RECURENT POSTOPERATOR

Circa 15-30% din cei rezecați paliativ au în primii 5 ani recădere. Diagnosticul endoscopic este de obicei mai dificil decât la celelalte cancere. Există două feluri de recurențe:

1) Recurența fără afectare mucosală. Recăderea este la nivelul sistemului limfatic care a drenat tumora inițială. Tumora recidivată cuprinde peretele stomacului dinspre seroasă, apoi submucoasă și mai apoi mucoasă. Aspectul endoscopic în aceste cazuri este de stenoză a anastomozei; mucoasa poate să aibă aspectul nespecific de stomită sau chiar o aparență normala. Un element care poate să fie de folos este folosirea pensei de biopsie cu care se testează elasticitatea (așa numitul „tenting”). Ca urmare biopsiile de mucoasă și periajul cu citologie pot fi negative. Pentru diagnostic se practică citologia aspirativă pe ac și „jumbo biopsiile” (două biopsii în același loc) – dar rezultatele sunt inconstante. Ecoendoscopia dă de multe ori rezultate diagnostice. Computer tomografia chirurgia „second look” este de multe ori necesară pentru precizarea diagnosticului.

2) Recurența cu afectare mucosală. Apare atunci când tumora fost rezecată incomplet. Există o recădere precoce și o altă tardivă, păstrând aspectul tumorii inițiale în ambele cazuri discutându-se reintervenția chirurgicală.

Bibliografie selectivă

Felipe M., Jass M., *Intestinal metaplasia subtypes and cancer risk*. In Filipe M., Jass M., *Gastric Carcinomas*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1986, p. 87.

Fuchs C, Mayer R: Gastric carcinoma. New England Journal of Medicine 333:32, 1995.

Giardello F.M., Brensinger J.D., Tersmette A.C. et Al. *Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers Syndrome*. Gastroenterology 2000 (gastroenterologie vol. 1, nr. 5, 2006).

International Agency for Research on Cancers, *Liver Flukes and Helicobacter Pylori: IARC Monographs, on the Evaluation of Carcinogenic Risk in Humans*, Vol. 61. Lyons, France, IARC, 1994.

Kamiya T., Morishita T., Asakura H., *Long term follow-up study on gastric adenoma and its relation to gastric protruded carcinoma*. Cancer 50:2496: 1982.

Lager gren J., Bergstrom R., Lindgren A. et al: *The role of tobacco, snuf and alcohol use in the etiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia*. In J cancer 85:340, 2000.

Palli D., Galli M., Caporaso N. et al: *Family history and risk of stomach cancer in Italy*. Cancer Epidemiol Biomarker Prev. 3:15, 1994.

Paramo J., Gomez G., *Dynamic CT in the preoperative evaluation of patients with gastric cancer: corelation with surgical findings and pathology*. Ann Surg Oncology 6:379, 1999.

Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. et all. *Global cancer statistics 2002*, CA Cancer J Clinic, 2005:55:74-108.

Pisani P., Parkin D., Bray F. et al, *Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers în 1990*. Int J Cancer, 83: 18, 1999.

Preusser P., Achterrath W., Wilkie H. et al. *Chemotherapy of gastric cancer*. Cancer Treat Rev 15: 257, 1988.

Rokkas T., Felipe M., Sladen G., *Detection of an increased incidence of early cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up*. Gut 32:1110, 1991.

Samuel B. Ho, *Tumors of the Stomach and Intestine*. In Lange Current Diagnosis & Treatment în Gastroenterology, Second Edition 24: 389: 406.

Sohn K., Lee J., Lee S. et al, *Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma*. Am J Roentgenol 174:1551, 2000.

Thun M., Nanboodiri M., Calle E., et al, *Aspirin use and risk of fatal cancer*. Cancer Res 53: 1322, 1993.

Vanebo H., Kennedy B., Chmiel J. et al, *Cancer of the stomach: A patient care study by the American College of Surgeons*. Ann Surg 218: 583, 1993.

Yanai N., Noguchi T., Mizumachi S., et al, *A blind comparison of the effectiveess of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer*. Gut 44:361, 1999.

Zwic A., Munir M., Ryan C., et al, *Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatos polyposis coli*. Gastroenterology 113: 659-661, 1997.

CAPITOLUL V

SUFERINȚELE STOMACULUI OPERAT

Dr. Doraș Ionuț, șef lucrări dr. Gabriel Constantinescu

CLASIFICARE

Deși indicațiile operatorii pe stomac au scăzut substanțial în ultimile două decade, studiul patologiei induse de chirurgia stomacului este foarte util atât pentru chirurgi cât și pentru gastroenterologi. Schematic, din punct de vedere al momentului apariției, suferințele stomacului operat se pot împărți astfel:

1. Suferințe care apar precoce postoperator:

- Hemoragia postoperatorie:
  - Locul de hemoragie inițială;
  - Linia de sutură;
  - Locul de inserție a tubului de gastrostomă;
- Desfacerea liniei de sutură;
- Leziuni ale unor organe vecine;
- Obstrucția stomei.

2. Sechele tardive

A) Organice:

- Ulcerul postoperator;
- Stenoza gurii de anastomoză;
- Cancerul de bont gastric.

B) Complicații funcționale:

- sindromul dumping precoce;
- sindromul dumping tardiv;
- varsăturile biliare, refluxul biliar și gastrita de reflux biliar;
- sindromul de ansă aferentă;
- sindromul ansei Roux;
- carențe nutriționale.

2.A.1. Recidiva bolii de fond – ULCERUL PEPTIC POSTOPERATOR

Etiologie – mecanisme

Se datorează insuficienței de rezecție la dreapta și la stanga (rezecție insuficientă a porțiunilor gastrino-secretorii), unei vagotomii incomplete, a unei anse aferente lungi. Atunci când apare un ulcer postoperator și posibilitatea unor tumori secretante de gastrină trebuie luată în discuție. Ca urmare, o zonă secretorie restantă determină reapariția ulcerului. Incidența este de 0,5-5%. Mai frecvent apare după gastro-jejuno- și gastro-entero- anstomoză și mai rar după gastro-duodeno- anastomoza. După hemigastrectomie cu vagotomie tronculară apare la cca 0,3-0,5%. Dacă nu se efectuează vagotomia apare la 2-3% din rezecțiile gastrice. Apare frecvent după operațiile pentru ulcer duodenal și evident mult mai rar după cele pentru ulcer gastric. Survin în primii ani după operație, nu mai tarziu. Medicina clasică postula dificultatea tratamentului medical în aceste situații, reintervenția chirurgicală fiind soluția cea mai eficientă. La ora actuală antisecretoriile din clasa inhibitorilor de pompă de protoni au schimbat major strategia terapeutică în sensul abordării prin tratament medical și a unei astfel de patologii.

Morfopatologie

Ulcerul are dimensiuni variabile putând fi chiar gigant. Adesea este înconjurat de un tesut de proliferare foarte exprimat luând aspectul unor ulcere pseudotumorale. Este localizat în ordinea frecventei pe:

1) ansa eferentă;
2) gura de anastomoză;
3) ansa aferentă;
4) bontul gastric (cel mai rar).

Ulcerul peptic postoperator poate penetra, perfora, sângera și determina stenozarea segmentului unde este situat.

Clinica

Durerea este adesea intensă. Este inițial periodică dar apoi se poate permanentiza. Sediul este epigastric median. Grețurile, vărsăturile, scăderea ponderală apar în fazele mai avansate de boală. Diareea apare fie când substratul este un Zollinger-Ellison, fie când apar fistule.

Explorări paraclinice

Examen radiologic. Se decelează nișa peptică – pată cu sau fără prelungiri laterale, sau imagine diverticulară. Se mai remarcă jejunita, stomita, rigiditatea locală parietală, dilatație de anse, refluxul în ansa aferentă.

Examen endoscopic. Are și el o marjă de eroare, explorarea anselor fiind mai dificilă decât o explorare pe stomacul obișnuit. Posibilitatea biopsierii amelioreazã erorile determinate de formele de recidivă pseudotumorale.

Secreția gastrică de acid – sunt teste care evaluează mecanismul recidivei (este știut că stimularea secreției vagale și a celei prin mecanism gastrinic se fac, clasic, prin explorări secretorii (utilizând substanțe dierite). O aciditate bazală peste 5 mEq/ora sau stimulată peste 15/1h sugerează un sindrom Zollinger-Ellison.

Nivelul seric al gastrinei.

Complicații

- Hemoragia;
- Perforația;
- Stenoza gurii de anastomoza;
- Ocluzia inaltă;
- Fistula gastro-jejuno-colică.

Tratament

Clasic, ulcerul peptic postoperator are indicație majoră de reintervenție. Trebuie să te asiguri bine că nu este un ulcer endocrin. La ora actuală însă tratamentul antisecretor în special cu **anti H2** sau mai bine cu **I.P.P**. rezolvă cele mai multe din situații. În mod teoretic infecția cu H.pylori nu trebuie căutată și tratată, stiut fiind faptul că **H.p.** nu trăiește decât în mediile puternic acide. În condițiile în care bănuim că rezecția nu a eliminat suficient zona secretorie, protocolul de diagnostic și tratament pentru **H.p.** trebuie executat.

SINDROMUL DUMPING (S.D.)

Definiție. A fost descris în 1913 de Herz iar în 1922 Mix a pus în evidență evacuarea rapidă a conținutului gastric. Mai este denumit sindrom postprandial precoce, sau dumping precoce, pentru că sumează manifestări digestive și hemodinamice ce apar precoce postprandial. Frecvența este diferită, o cauză fiind și interpretarea diferită a unor sindroame dumping fruste.

Etipatogenie. Apare mai ales după rezecțiile gastrice cu gastro-jejunoanastomoză și mai puțin după cele cu gastro-duodeno –anastomoză (vezi figura 1). Accelerarea evacuării gastrice apare ca urmare a trei factori:

1) deficitul funcției pilorului;
2) gastroenteroanastomoza;
3) pierderea relaxării fundului gastric, disfuncție secundară unei vagotomii supraselective. Factorii psihici, stressul, încordarea par să joace un rol. Factorul cel mai important în geneza **S.D.** este dispariția frânei pilorice fie prin rezecție, prin piloroplastie sau, mai rar, prin infiltrare locală. Ca urmare, chimul gastric parțial preparat și intens hiperosmolar trece rapid spre intestin. În virtutea unui gradient osmotic ridicat o parte importantă de volum plasmatic trece în intestin (cantitate ce poate depăși 1000 ml). Se produce distensia rapidă a intestinului cu eliberarea de substanțe vasoactive(bradikinină, serotonină, alte peptide

vasoactive) care scad major tensiunea arterială și induc și tulburari cardiace. Ca urmare scăderea volumului plasmatic cu modificările electrolitice ce le creează, sumată cu tulburările induse de substanțele vasoactive sunt responsabile de majoritatea manifestărilor hemodinamice în **S.D.**: maleză, tahicardie, palpitații, hipotensiune – lipotimie, chiar vertij frust, transpirații.

Tablou clinic. S.D. apare mai ales în primele luni de la operație. În mod tipic ingestia de lichide hiperosmolare (cum ar fi cele cu conținut mare în hidrocarbonate) declanșează criza. La 10-30 de minute după o astfel de ingestie apar:

a) simptome digestive – durere abdominală uneori foarte intensă situată în etajul abdominal superior, cu senzatie de scaun sau chiar emisiunea unui scaun; greață; vomă.
b) simptome hemodinamice – sunt precedate de fenomenele digestive. Apare o stare generala proastă, amețeli, lipotimii, tahicardie, palpitații, transpirații, tremor, flush facial. Criza poate dura între minute până la o oră; finalmente poate apare un scaun diareic. Crizele dumping se pot manifesta pe o scală largă, de la forme ușoare până la cele cu manifestări aproape violente.

Examene paraclinice

Tranzitul baritat. Evidențiază eliminarea rapidă a conținutului gastric precum și peristaltica accelerată la nivel intestinal.

Ex. serice. Hiperglicemie tranzitorie, hipopotasemie, creșterea excreției urinare de acid 5 HIIA (5 hidroxi-indol-acetic ca metabolit al serotoninei).

Evoluție – tratament

De cele mai multe ori fenomenele retrocedează corespunzator. Se recomandă evitarea prânzurilor bogate, a alimentelor lichide hiperosmolare (concentrate în hidrocarbonate). Dacă fenomenele sunt severe se indică reintervenția chirurgicală: operațiile de tip Pean secundar („Pean-izări"), reintroducerile duodenului în tranzit, introducerea de anse antiperistaltice, etc.

SINDROMUL POSTPRANDIAL TARDIV

Etiopatogeneza. Mai este denumit „sindromul hipoglicemic tardiv", sau „sindromul dumping tardiv". Apare mai rar decât sindromul postprandial precoce. Este un complex funcțional survenind tardiv postprandial având pe prim plan tulburări de glicoreglare induse de stomacul operat. Factorul cauzator este rezecția gastrică cu eliminarea pilorului ca dispozitiv de contenție gastrică pe perioada prepararii conținutului alimentar. Factorul esențial este concentrația mare de hidrați de carbon a conținutului gastric (și mai puțin factorul hiperosmolar). Această cantitate de carbohidrați trece foarte repede în jejun (datorită evacuării precipitate gastrice), se absoarbe rapid și determină o creștere brutală a glicemiei asociată chiar cu glicozurie. Această creștere a glicemiei este urmată, prim mecanism feed-back, de secreția

intensă de insulină care depășeste necesarul de tamponare și determină o hipoglicemie tardivă la 2-3 ore postprandial. Repetarea pe lungi perioade de timp a procesului determină o „epuizare “ a pancreasului insular cu apariția unui diabet de sine stătător. Apariția hipoglicemiei determină toate fenomenele clinice ale sindromului postprandial tardiv.

Manifestări clinice

Manifestările apar la 2 ani de la operație. De cele mai multe ori sunt bine tolerate de bolnavi care nici nu apelează la vreun serviciu medical. La început pacientul reclamă o stare generală alterată nedefinit (maleză); se pot identifica și cefalee, astenie, tahicardie.

După luni de zile simptomele devin mai clar conturate și sunt legate în special de fenomenul hipoglicemic: stare de rău, cefalee, amețeli, transpirații, tahicardie, stări confuzive, agitație, chiar comă hipoglicemică (situație f. rară).

Examene paraclinice

- Examenul radiologic evidențiază evacuarea rapidă;
- Dozarea glicemiei și glicozuria.

Diagnostic diferențial

- Diabetul zaharat necunoscut;
- Insulinomul;
- Boli endocrine în sfera tiroidei, suprarenalei etc.

Tratament

Se recomandă diminuarea rației de hidrocarbonate și fracționarea ei. De asemenea se evită corbohidrații concentrați. De utilitate pot fi anticolinergicele (ex. Buscopan) sau temporar orice mediaent care întârzie tranzitul (cum sunt derivații de opiacee-*loperamidul*). Cazurile rezistente la tratamentul igienico-dietetic și medicamentos sunt în discutie pentru reintervenție chirurgicală (reîncadrarea duodenului, anse antiperistaltice).

DIAREEA POSTOPERATORIE

Patogeneză

Apare mai ales după vagotomie și de aceea se mai numeste diareea postvagotomie dar poate apare și după gastrectomie. Accelerarea tranzitului intestina joacă rolul patogenic major. Dumpingul rapid al alimentelor venite din stomac în jejun poate ajunge în cateva minute la valva ileoă și apoi să inunde colonul determinând diareea. Alți factori cu cotă patogenică sunt: pierderea de acizi biliari, malabsorbția hidraților de carbon, poluarea bacteriană ca urmare a tulburărilor de motilitate postvagotomie.

Incidența

- Vagotomia supraselectivă – 3-10%;
- Vagotomia selectivă + proceduri de drenaj – 5-10%;
- Gastrectomie parțială – 8-25%;
- Vagotomie tronculară + proceduri de drenaj – 20-30%;
- Cea mai mare incidență este dată de vagotomia tronculară; trebuie avut în vedere că diareea severă poate apare până la un procent de 5.

Simptomatologie

Diareea se manifestă tipic la 1-2 ore după masă. Se acompaniază de nevoia de defecație imperioasă și de formarea excesivă de gaze. În general este episodică și dispare spontan după un interval maxim de 2 ani.

Tratament

- aceleași principii dietetice ca și în tratamentul sindromului dumping;
- utilizarea de anticolinergice și de Imodium 4-8 tb zi este eficientă;
- atunci când este suspectată o piredere excesivă se săruri biliare se poate instaura administrarea de colestiramină 3-4 g zi;
- apariția sindromului de poluare bacteriană la nivelul jejunului necesită tratament antibiotic cu spectru larg.

VĂRSĂTURILE BILIARE, REFLUXUL BILIAR și GASTRITA DE REFLUX BILIAR

Definiție și patogeneză

Aproape toate intervențiile chirurgicale pe stomac determină refluxul din intestin în stomac și ca urmare poate apare voma cu conținut biliar și gastrita de reflux biliar. Deși refluxul biliar conținând și enzimele pancreatice este cvasiconstant în majoritatea intervențiilor chirurgicale pe stomac, numai o parte desvoltă vomismente și gastrita de reflux biliar.

Morfo

La examenul endoscopic gastrita se traduce printr-o colorație roșu aprins a mucoasei gastrice la care se asociază uneori un edem intens și o friabilitate marcată. Histologic, vasodilatatie, hiperplazia glandelor și a criptelor, dar cu un substrat inflamator moderat.

Incidența

Aceasta patologie apare rar în conditiile unei vagotomii supraselective (0-2%). În celelalte intervenții pe stomac apare cu o incidență de 5-15% (exceptand op Roux-en-Y unde se întâlnește mult mai rar).

Simptomatologie

Durere epigastrică sau senzație de arsură cu aceeași localizare care se agravează după mese dar se atenuează după vomismente cu conținut bilios ce apar tardiv postprandial. De obicei aceste simptome apar precoce postoperator se ameliorează pe parcursul următoarelor 18-24 de luni și mai apoi retrocedează. Arareori simptomele debutează la mai mulți ani de la operație. Atunci când fenomenele sunt severe poate apare malnutriție și chiar pierdere ponderală.

Diagnostic

Nu există teste specifice. Diagnosticul este clinic și confirmat la ex endoscopic. Nu trebuie uitat că examenul endoscopic poate oferi imagini asemănătoare și la pacienți asimptomatici.

Tratament

- Colestiramina 3-4 doze zi;
- Săruri de aluminiu;
- Sucralfat;
- Prokinetice.

Dacă resursele medicale sunt insuficiente și pacientul prezintă o deteriorare a stării biologice se poate efectua operația Roux-en-Y.

STAZA GASTRICĂ

Este o întârziere în evacuarea gastrică apărută după intervențiile pe stomac:

Se datorează:

- stenozei gurii de anastomoză: edemul, bridele, ulcerul peptic postoperator, anastomoza strânsă;
- tulburărilor de motilitate apărute după vagotomie;
- invaginației jejuno-gastrice;
- în procedeul Roux-en-Y – prin tulburări de motilitate a ansei Roux.

Simptomatologie

Senzația de plenitudine postprandială cu remanență de mai multe ore. De asemenea vărsături alimentare care apar tardiv postprandial. Diferența față de gastrita de reflux biliar constă în faptul că la această din urmă vărsătura este precoce postprandială și nu este de obicei alimentară sau conține cantități mici de alimente. Atunci când evacuarea gastrică este implicată, vărsătura este alimentară uneori cu alimente ingerate cu mai mult timp inainte.

Diagnostic

- tranzit baritat pentru tubul digestiv superior;
- endoscopie.

Tratament

- antiulceros unde este cazul;
- prokinetice;
- dilatații endoscopice dacă substratul este o anastomoză strânsă;
- reintervenție chirurgicală.

BEZOARII

Sunt conglomerate echivalente corpilor străini cu retenționare gastrică. În patologia stomacului operat intră în discuție în special fitobezoarii. Cauza este tulburarea de motilitate gastrică ce determina tulburare de evacuare gastrică:

Simptome

- sunt adesea asimptomatici;
- alteori poate apare jenă, durere epigastrică, plenitudine postprandială, greață.

Tratament

- extracție endoscopică;
- dizolvare cu acetilcisteină 15 ml în 50 ml ser fiziologic(tentativă cu 50% reușite);
- administrarea de enzime de tip papaină, celulaze etc.

SINDROMUL DE ANSĂ EFERENTĂ

Nu apare decât după rezecția tip Billroth II. Este o complicație care apare foarte rar, fiind catalogată în unele centre medicale ca o complicație de interes istoric.

Mecanism

Defect de montare a gastrojejuno-stomei, sau o gură de anastomoză îngustă la nivelul ansei eferente. Ca urmare stomacul se evacuează în ansa aferentă și nu în cea eferentă; fenomenul se petrece mai ales pentru bilă și secretia pancreatică care se acumulează aici.

Simptome

Balonare și durere postprandială care nu cedează până când ansa nu se golește, fapt care se întâmplă de obicei brutal prin voma unui lichid bilios cu puțin conținut alimentar.

Diagnostic

Este radiologic care identifică evacuarea gastrică în ansa aferentă.

Tratament

Dacă simptomele nu cedează spontan se reintervine chirurgical.

SINDROMUL ROUX-EN-Y

Pacienții care prezintă vomismente biliare sau gastrită de reflux biliar pot beneficia, în anumite situatii de o gastro-jejunostomă Roux-en-Y, care are avantajul unui drenaj biliar direct în jejun la 30-40 de cm de gastrojejunostoma. Acest montaj evită refluxul bilei și al enzimelor pancreatice în stomac, determinând dispariția simptomelor legate de gastrita de reflux biliar.

Simptome

În anumite cazuri, dupa operația cu montaj Roux-en-Y pot apare dureri abdominale, greață și vomă simptome denumite „sindromul Roux”. Pacienții prezintă o evacuare gastrică întârziată în special pentru alimentele solide. Fenomenul se datorează tulburărilor de motilitate ale ansei eferente – ansa Roux. Tulburarea de kinetică include și prezența uneori de contracții antiperistaltice. Având în vedere că intervenția Roux se practică adesea ca reintervenție după alte nereușite, este dificil să se atribuie în mod distinct anumite tulburări.

Tratament

- dacă tratamentul cu prokinetice nu are eficacitate se incearcă o reintervenție chirurgicală cu gastrectomie subtotală sau totală.

CARENȚE NUTRIȚIONALE

Deși au o bază teoretică bine fundamentată fiziopatologic, carențele nutriționale se întâlnesc arareori în practica medicală. Sunt totuși descrise câteva tipuri:

- tulburările de absorbție a fierului – anemia microcitară;
- tulburarea de absorbție a acidului folic și vit B12 – anemia macrocitară;
- malabsorbția calciului – osteoporoză;
- scăderea ponderală.

Apar mai ales în montajele Billroth II, în rezecțiile gastrice totale, atunci când sunt excluse funcțional lungimi mari de intestin, când apare diaree persistentă sau când sunt complicații care determină deficite de aport alimentar.

Bibliografie selectivă

Mathias J.R., Fernandez A., Sninsky C.A. et al, *Nausea, vomiting and abdominal pain after Roux-en-Y anastomosis; Motility of the gastrojejunal limb*. Gastroenterology 88:101, 1985.

Robert V. Rege and Daniel B. Jones, *Currest role of surgery in peptic Ulcer disease*. Gastrointestinal and liver disease, 7 th edition 2004.

CAPITOLUL VI

SINDROAMELE DISPEPTICE

Șef lucrări dr. Gabriel Constantinescu, dr. Anca Macovei

DEFINIȚIE; IMPORTANȚĂ

Sindroamele dispeptice (**S.D.**) reprezintă o patologie foarte frecventă cu care gastroenterologul, medicul internist sau chirurg generalist se întâlnește foarte des. Deși acest spectru al sindroamelor dispeptice este definit, cercetat și catalogat de peste 20 de ani cauzele și mecanismele de producere ale dispepsiilor nu sunt decât parțial cunoscute.

O definiție internațională din 1988 descrie dispepsia ca durere de etaj abdominal superior sau retrosternală, discomfort, pirozis, greață, vomă, sau alte simptome legate de tubul digestiv superior. O altă definiție a Grupului Internațional de Lucru de la Roma în 1988: durere și discomfort cu localizare în abdomenul superior cu durată de peste 3 luni. Dar ce este discomfortul? Este un simptom de mică intensitate care practic te face conștient că un organ există. Discomfortul poate fi tradus prin sațietate precoce, plenitudine postprandială, balonare, stare ușoară de greață, jenă dureroasă, indigestie etc.

Așa a început clasificarea și standartizarea sindroamelor dispeptice mai intâi prin consensul Roma I în 1988. Clasificarea sindroamelor dispeptice este deosebit de importantă mai ales pentru problematica acelora al căror substrat este unul de tip funcțional.

CLASIFICAREA SINDROAMELOR DISPEPTICE

Simptome de intensitate dispeptică pot fi determinate de:

a) ***boli organice*:**

1) boli de tub digestiv superior – esofagită de reflux / boală ulceroasă / cancerele gastrice / gastropareză / intoleranță la lactoză;
2) boli pancreatice(pancreatita cronică, neoplasmele pancreasului);
3) boli ale tractului biliar; litiaza biliară, cancerele hepatobiliare;
4) boli sau condiții extradigestive: diabetul, porfiria, insuficiența renală cronică, boli de colagen, sarcina.

b) ***factori dietetici sau medicamentoși***; alcool, cafeină, grăsimi, condimente, lapte la cei cu intoleranță la lactază, administrarea de produse pe bază de fier, AINS, miofilin, antibiotice, chinidină, potasiu.

c) alteori însă investigațiile clasice nu decelează astfel de afecțiuni; este așa numită ***dispepsie funcțională sau idiopatică*** și se întâlnește la peste 50-60% din pacienții cu fenomene dispeptice.

PREVALENȚA

Se pune problema cât de comună este dispepsia? Studii realizate în Anglia, Norvegia și SUA încă din 1995, au estimat o prevalență între 20-40% din populația adultă. În Suedia este al patrulea diagnostic în consultațiile de boală. În Marea Britanie 5-7% din consultațiile de medicină generală sunt diagnosticate ca sindroame dispeptice. Mai mult, trebuie știut că o mare parte a populației acuzând dispepsii nu cere consult medical.

DISPEPSIA FUNCȚIONALĂ

Această categorie de dispepsie funcțională, idiopatică, a înlocuit un termen care circumscria un domeniu mai restrâns: era așa numita dispepsie non- ulceroasă. Ea a fost lansată în situațiile în care exista o simptomatologie tipic ulceroasă dar care nu evidenția ulcerul prin nici o metodă de investigație. Limitarea mare rezida din faptul că simptomatologia aferentă acestei dispepsii non-ulceroase nu acoperea tot spectrul tulburărilor dispeptice. Practic avem de-aface cu un pacient care afirmă durere epigastrica cronică și la care toate explorările, mai ales cele țintite pe stomac și duoden, consemnează normalitatea morfologică. S-a crezut la un moment dat că această dispepsie non-ulceroasă este chiar avanscena ulcerului – lucru ulterior, evident, neconfirmat.

Ca urmare există deci pacienți care reclamă durere epigastrică cronică, uneori intensă și la care nu se identifică nici o boala organică. Un alt subgrup major de pacienți sunt aceia care acuză balonare precoce postprandială, sau sațietate precoce. Practic acești pacienți relatează că imediat după ce ingeră orice cantitate de alimente sau chiar apă apare balonare / sațietate / discomfort epigastric.

În anul 1988 grupul de la Roma a propus următoarea clasificare a dispepsiei funcționale:

1) Dispepsie funcțională **ulcer-like**. Se caracterizează prin jena dureroasă în abdomenul superior, predominant nocturnă, ameliorată uneori de mâncare și antiacide. Unii autori considerau ulcer-like dispepsia ca parte a bolii ulceroase dar datele sunt insuficient de convingatoare.
2) Dispepsie **reflux-like**. Este dispepsia cu pirozis, regurgitatie acidă, jena retrosternală evident fără modificari organice. La o parte din acești pacienți PH-monitoring-ul esofagian indică existența refluxului. În clasificările ulterioare dispepsia reflux –like a fost înglobată în boala de reflux gastro-esofagiană.

3) Dispepsia funcțională **dysmotility-like**. Este dispepsia având în prim plan senzația de greață, plenitudine poatprandială anormală, sațietate precoce.
4) Non-specific dyspepsia (**overlap dyspepsia**). Se remarcă o simptomatologie amalgamată care nu poate fi înscrisă între celelalte.

Circa 10 ani mai târziu au apărut criteriile le **Roma II** care au reașezat „spectrul" dispepsiei funcționale și au considerat ca fenomenele „reflux-like dispepsia" aparțin bolii de reflux. Ca urmare au rămas 3 patternuri de dispepsii:

- **dispepsie ulcer like**;
- **dispepsie dismotility like**;
- **dispepsie nespecifică**.

În anul 2006 criteriile de clasificare au fost și mai mult rafinate în consensul numit **Roma III**, spectrul sindroamelor dispeptice funcționale avănd două patternuri:

- **sindromul durerii epigastrice** (care se suprapune peste formele ulcer like descrise anterior);
- **sindromul de discomfort postprandial** (care se suprapune peste cel dismotility-like al clasificarilor Roma I și Roma II).

Criteriile de diagnostic pentru sindroamele dispeptice funcționale așa cum au fost statuate în consensul Roma III sunt:

1. Una sau mai multe din următoarele:

a. balonare postprandială;
b. sațietate precoce;
c. durere epigastrică;
d. arsură epigastrică.

2. Nici o evidență de boală structurală (organică) care să explice simptomele. Simptomatologia trebuie să debuteze cu 6 luni în urmă iar în ultimile 3 luni simptomele să fie prezente constant.

Clasificarea bolilor funcționale gastrointestinale (*Consensul ROMA III)*

A	**Tulburările funcționale esofagiene**
A1	Pirozis-ul funcțional
A2	Durerea toracică funcțională de cauză esofagiană
A3	Disfagia funcțională
A4	Globus (senzația de nod în gât)
B	**Tulburări funcționale gastro-duodenale**
B1	***Dispepsia funcțională***
B1a	Sindromul de distres postprandial (postpradial distress syndrome)
B1b	Sindromul durerii epigastrice
B2	***Tulburări funcționale de tipul eructației – eructația funcțională***
B2a	Aerofagia
B2b	Eructația nespecifică excesivă

B3	***Greaţă şi voma funcţională***
B3a	Greaţa cronică idiopatică
B3b	Voma de cauză funcţională
B3c	Sindromul de vomă recurentă
B4	***Sindromul ruminaţiei la adulţi***
C	**Sindroame funcţionale intestinale**
C1	*Sindromul de intestin iritabil*
C2	*Sindromul de balonare funcţională*
C3	*Constipaţia funcţională*
C4	*Diaree funcţională*
C5	*Boli funcţionale intestinale nespecifice*
D	**Durerea abdominală de cauză funcţională**
E	**Tulburări funcţionale ale vezicii biliare şi ale sfincterului ODDI**
E1	***Tulburare funcţională a vezicii biliare***
E2	***Tulburare funcţională a sfincterului ODDI biliar***
E3	***Tulburare funcţională a sfincterului ODDI pancreatic***
F	**Tulburări funcţionale ano-rectale**
F1	*Incontinenţa fecală de cauză funcţională*
F2	***Durerea anorectală de cauză funcţională***
F2a	*Proctalgia cronică funcţională*
F2a1	*Sindromul levatorului anal*
F2a2	*Durerea funcţională anorectala nespecifică*
F2b	*Proctalgia fugax*
F3	***Tulburări de defecaţie funcţionale***
F3a	*Tulburarea de defecare tip dissinergic*
F3b	*Tulburarea de defecare prin propulsie neadecvată*

ETIOPATOGENEZA

Care este cauza dispepsiei funcționale? Plecând de la această întrebare s-au făcut cercetări de mare profunzime cuprinzând studii de motilitate a esofagului, stomacului, căilor biliare, studii pH-metrice, de neuro-endocrinologie. Deși patogeneza rămâne neclară au fost propuse câteva tipuri de mecanisme:

Predispoziția genetică

Există posibilitatea ca factori genetici să predispună la apariția de boli funcționale la nivelul aparatului digestiv. Faptul pare mai evident pentru sindroamele tip colon iritabil și durerea abdominală de cauză funcțională. Spre exemplu determinismul genetic pentru producerea IL-10 (o citokină implicată în procesele antiinflamatorii) sau polimorfismul proteinei G (implicata în relația SNC-tub divestiv) ar fi mecanisme care intră în discuție la acest capitol.

Mediul familial

Factori psihosociali. Stress-ul psihosocial, abuzurile fizice și sexuale sunt implicate în determinismul apariției de sindroame funcționale în sfera digestivă. Sunt dovedite legaturile SNC cu plexurile intramurale. De asemenea au fost amplu observate efectele stărilor de stress asupra unor fenomene digestive, probabil tot pin modificarea pragului de percepție al durerii.

Tulburări ale secreției acide. S-a incriminat hipersecreția acidă dar aceasta nu a fost dovedită suficient. Nu este exclus ca acidul gastric să joace un rol; de multe ori anti H2 și omeprazolul ameliorează simptomele.

Tulburări de motilitate, inclusiv creșterea reactivității motorii. S-a observat că unii pacienți au tulburări ale motilității gastrice(unde se constată o evacuare gastrică întârziată). Constatările sunt vechi și au fost realizate prin tehnici cu radionuclizi și manometrie antroduodenală. Cea mai importantă tulburare a fost hipomotilitatea antrală postprandială.

Scăderea pragului de percepție al durerii (hipersenzitivitatea viscerală)

Acestea au fost dovedite prin aprecierea intensității durerii la distensia gastrică indusă de un balon umflat cu aer. Scăderea pragului de percepție al durerii, cu alte cuvinte apariția unei stări hipersenzitive poate explica multe din afecțiunile de tip funcțional al patologiei uname(inclusiv patologia din colonul iritabil). Ca urmare stimuli diverși, minori(unii fiziologici) sunt percepuți de individ în mod hiperbolizat, la nivel patologic. Aceast lucru se aplică atât dispepsiilor funcționale cu dominanța durerii epigastrice dar și pentru acelea în care plenitudinea postprandială, „balonarea” sunt dominante. Ideea este și mai bine conturată de faptul că morfologia gastrică sau conținutul aeric la acești pacienți este absolut normal – excesul aeric reclamat de pacient neputând fi obiectivat.

Disfuncții ale reglării vagale.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC ÎN SINDROAMELE DISPEPTICE

Așa cum am mai amintit sindromul dispeptic cuprinde simptome de mică intensitate termenul de sindrom dispeptic sever este deci impropriu. Trebuie știut că circa 20% din pacienții afirmând simptome de intensitate dispeptică au boala ulceroasă în timp ce alții au diverse afecțiuni localizate topografic în abdomenul superior (vezi clasificarea sindroamelor dispeptice). În cele mai multe cazuri, peste 50%, substratul este funcțional. Și pacientul și medicul curant trebuie să știe deci că există o mare majoritate de fenomene dispeptice având o baza funcțională dar există și un numar semnificativ al căror substrat al simptomelor este o afecțiune organică. Cu cât pacientul este mai tânar șansa statistică pentru funcțional este mai mare și în revers cu cât este mai în vârstă posibilitatea unei afecțiuni organice crește.

Cu toate acestea trebuie știut că în general este bine să afirmi o boală funcțională numai după ce s-a exclus cea organică.

Portretul robot al pacientului suferind de dispepsie funcțională este un individ, eventual până în 30-40 de ani, cel mai adesea cu o condiție socio-materiala bună și care are în general două patternuri de tablou clinic.

În prima variantă afirmă prezența cronică a unei dureri epigastrice uneori de intensitate relativ mare, care nu cedează la nici un medicament, apare și dispare intâmplător, nu trezește pacientul din somn și nu se ameliorează la nici un medicament. Pacientul relatează că prezintă aceste simtome de multe luni sau chiar ani și că toate investigațiile efectuate au fost negative sau neconcludente.

În a doua variantă pacientul acuză senzație de balonare (plenitudine) tot în zona abdomenului superior corelată adesea cu alimentația (chiar și în cantitati mici și chiar după ingestia de apă). Acești pacienți afirmă adesea mărirea de volum a abdomenului până la nivelul la care îmbrăcarea hainelor este percepută ca dificilă. Obiectivarea acestei măriri a abdomenului, sau probarea prin vreo metodă de investigație medicală a excesului de aer sau lichid este fără rezultat.

Simptomele generate de patologia cu substrat funcțional sunt foarte supărătoare sau chiar alarmante pentru pacienți și de aceea vin la medic, adesea repetat, în ciuda unei vârste la care boli cu semnificație peiorativă sunt improbabile. Simptomele nu se manifestă noaptea și evident nu trezesc pacientul din somn. Acesta se prezintă cu o stare bună de nutritie. În multe cazuri pacientul este examinat, efectuează multe explorări între care și unele invazive dar un substrat organic nu se găseste. În același timp tratamentele pe care le primește au o eficiență modică în așa fel încât calitatea vieții indivizilor suferinzi cu dispepsie funcțională este semnificativ alterată.

Protocolul de investigare al pacientului cu **S.D.** este următorul:

1) Examene de laborator screening, inclusiv screeningul sindromului biologic inflamator, examen coproparazitologic.
2) Screeningul pentru H.pylori. Este dictat de o cultură medicală și extramedicală. Chiar atunci când este descoperit și tratat H.pilory, fenomenele dispeptice nu se amliorează, sugerând o lipsă de corelație H.pilory – dispepsie funcțională.
3) Endoscopia digestivă superioară. Are ca scop excluderea patologiilor organice majore: boala ulceroasă, cancerul gastric, esofagita de reflux. Practic examenul endoscopic este examenul ***first choice*** (aprobat de Colegiul Medicilor Americani) în investigarea **S.D.** La indivizii peste 45 de ani explorarea se impune cu necesitate. Din cauza costurilor ridicate ale acestei explorări, precum și a faptului că la vârstele tinere patologia cu pericol vital este improbabilă, la cei sub 40-45 de ani, endoscopia digestivă superioară se efectuează eventual după efectuarea unei cure terapeutice.
4) Examenul tranzit baritat – este o alternativă noninvaziva a explorarii endoscopice, dar care are o acuratete mult mai mică, fapt care-l face puțin utilizat.
5) Ecografia abdomenului superior.

STRATEGIA DE ABORDARE A SINDROAMELOR DISPEPTICE

Dacă pacientul este tânăr se poate administra medicație de la început, eventual parcurgerea screening-ului pentru investigațiile noninvazive. Dat fiind că fenomenele răspund mediocru sau de loc la medicație, este invariabil ca pacientul să revină la consultație. Ca urmare efectuarea endoscopiei digestive superioare este utilă atât pentru confirmarea suferinței cât și pentru amendarea unor suspiciuni ale pacientului.

TRATAMENTUL DISPEPSIILOR FUNCȚIONALE

Dietetica. În principiu nu există dietetică salvatoare și nici dietetică care să ajute semnificativ la tratarea **S.D**. Cu toate acestea se poate recomanda pacienților să efectueaze pe cont propriu un inventar al alimentelor care par să exacerbeze simptomele și pe care eventual să le înlăture. Evident excesele alimentare cantitative și calitative trebuie diminuate.

Inhibitorii de secreție gastrică și antiacidele. Dau rezultate inconstante probabil mai mult prin efect placebo. Se pot utiliza antiacide de tip Maalox și antisecretoare de tip anti H2 și inhibitori de pompă de protoni.

Prokinetice. Inițial s-a sperat mult de la această clasă de medicamente mai ales că o parte din pacienți, mai ales cei încadrați în sindromul distress-ului postprandial (balonării postprandiale) puteau avea ca substrat tulburări de motilitate gastrică. Pentru acest motiv studiul medicatiei prokinetice a reprezentat un fapt de mare interes pentru o patologie atât de frecventă. Medicația prokinetică încearcă sa restaureze într-o modalitate patogenetică, tocmai aceste tulburări ale kineticii tubului digestiv superior. Între medicamentele prokinetice:

Metoclopramidul este un antagonist dopaminergic central și periferic. Doza este de 10 mg cu 10-30 minute inainte de mese. Limitarea lui este dată de reacții adverse: tulburări extrapiramidale, somnolență,

Domperidonul(Motilium) Este un antagonist dopaminergic la nivel periferic, cu o structură chimică de butirofenonă. Se administrează câte 1tb cu 10-30 min înainte de mese.

Tratamentul anti Helicobacter pilory. Pozitivitatea testelor pentru decelarea H.p. poate impune tratamentul de eradicare. Majoritatea studiilor arată însă că eradicarea H.p. nu ameliorează simptomele dispepsiilor funcționale.

Tratamentul cu medicație antidepresivă. Amitriptilina, duloxetina, fluoxetine și paroxetine reprezintă medicamente de generație diferită utilizate în scopul tratării simptomelor **S.D.** mai ales în acelea în care durerea este dominantă. Antidepresivele noi prin efectul lor asupra metabolismului central al serotoninei influențează complex axa creier – tub digestiv și de aici espectații mai ales în formele rezistente la tratament în care „corticalizarea” este prezentă.

Bibliografie selectivă

Delgado-Aros S., Camilieri M. *Visceral Hipersensitivity*. J. Clin, *Gastroenterol*. 2005: 39: S194-S203.

Douglas A. Drossman, *The funtional Gastrointestinal disorders and the Rome III process*. Gastroenterology 2006:130:1377-1390.

Holtman G., Siffert W., Haag S., Mueller N. et all, *G-Protein beta3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained functional dyspepsia*. Gastroenterology 2004:126: 971-979.

Locke G.R., Zinsmeister A., Talley N.J., Fett Sl., , Melton J., *Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders*. Mayo Clini Proc 2000; 75: 907-912.

CAPITOLUL VII

DIAREEA ACUTĂ ȘI DIAREEA CRONICĂ

Dr Dorina Pestroiu

DIAREEA ACUTĂ

I. DEFINIȚIE

Diareea acută este caracterizată prin alterarea bruscă a habitusului normal intestinal, precum și a formei normale a scaunului (creșterea frecvenței – mai mult de 3 scaune pe zi și a consistenței scaunului – scaune neformate, apoase).

Diareea poate să se asocieze cu creșterea frecvenței defecației, ori creșterea conținutului lichidian al scaunului sau amandouă; adesea se acompaniază cu creșterea anormală a greutății scaunului >200g/dl în 24 ore.

Ca urmare diareea acută se poate defini ca pasajul unui număr mare de scaune pe zi, cu scăderea formei, consistenței și cu o durată sub 14 zile.

II. FIZIOPATOLOGIA DIAREEI

Intestinul subțire și colonul sunt implicate în absorbția și secreția fluidelor și ionilor.

Absorbția nutrienților și a fluidelor are loc în cea mai mare parte în intestinul subțire.

Intestinul subțire primește aproximativ 10l de fluid pe zi, constând în ingestia orală, precum și secreția salivară, gastrică, biliară și pancreatică.

La nivelul intestinului subțire se absoarbe marea majoritate a acestui conținut fluid, cu excepția a 1,5l ce ajung în colonul proximal.

Colonul absoarbe acest fluid, cu excepția a aproximativ 100ml. Capacitatea maximă absorbită a intestinului subțire este nedefinită, capacitatea absorbtivă maximă a colonului uman adult este de 4-5l/24 de ore.

III. MECANISMELE DIAREEI ACUTE

Diareea acută poate rezulta din scăderea absorbției, creșterea secreției, creșterea osmolaritații conținutului luminal, ori schimbarea motilității intestinale.

Diareea acută poate fi clasificată clinic și fiziopatologic ca diaree inflamatorie și diaree noninflamatorie.

III.A Diareea inflamatorie – este cauzată de organisme sau substanțe care produc o disrupție a barierei mucoasei intestinale prin invazie directă ori elaborarea de citotoxine.

Manifestările clinice sunt: existența de scaune cu sânge, volum scăzut al scaunului, scaune asociate cu crampe abdominale. Ocazional, simptomele pot include febra.

Locul preferențial al infecției este colonul. Examinarea scaunului evidențiază numeroase leucocite și hematii.

III.B Diareea noninflamatorie – intestinul subțire este cel mai frecvent afectat. Cauza o reprezintă microrganisme sau substanțe care nu duc la lezarea epiteliului mucoasei intestinale. Enterotoxinele produse de microorganismele infectante stimulează excesiv secreția de electroliți și apă. Substanțele cu absorbție scăzută, osmotic active, cauzează secreția fluidelor în lumenul intestinal. Caracteristica acestui tip de diaree o reprezintă scaunele apoase cu minim sau absența sângelui, și absența leucocitelor în scaun.

IV. CLASIFICAREA DIAREEI ACUTE

Diareea acută poate fi clasificată pe baza datelor clinice – istoric, examinarea fizică și a datelor de laborator. (tabel 1)

TABEL 1

Diaree noninflamatorie	Diaree inflamatorie
Infecții virale - Rotavirus - Virusul Norwalk - Cytomegalovirus - Herpes virus ***Diaree infecțioasă (toxin mediată)*** - Salmonella Nontyphoida - S.aureus - B.cereus - C.perfringens - Listeria ***Infestarea cu protozoare*** - Giardia lamblia - C. parvum ***Diaree indusă medicamentos*** - Antiacide (cele care conțin magneziu) - Antibiotice - Laxative - Medicamente neabsorbabile (colchicina, lactuloza) ***Sindromul de intestin iritabil*** ***Intoleranțe digestive*** - Deficiența de dizaharidaze (exemplu lactaza) - Dieta alterată	***Infecții bacteriene*** *Boli invazive* - Shigella - Salmonella - Campylobacter - Yersinia - Vibrio - C. difficile - E coli enteropathogenic (enteroinvaziv) ***Boli toxin mediate*** - E coli enterohemoragic (O 157) ***Infestarea cu protozoare*** - E. histolytica - Strongyloides stercoralis - ***Ischemia mezenterică*** - ***Colita de radiație*** - ***Bolile inflamatorii colonice***

Modificat după Scott L. Frieman MD, *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology Acute Diarrheal Diseases*.

ABORDAREA CLINICĂ PENTRU EVALUAREA DIAREEI ACUTE

A. ISTORICUL BOLII

Factori cauzatori posibili – cadrul în care apare diareea poate să sugereze etiologia:
Sunt de ajutor următoarele întrebări:
- istoria călătoriilor în străinătate (țări tropicale);
- alimentele ingerate, tipul lor și locația unde au fost consummate;
- spitalizări recente;
- ingestia recentă de antibiotice sau alte medicamente;
- istoria sexuală;
- consumul de fructe de mare;
- venirea în contact cu animale din ferme zootehnice;
- prezența de boli sistemice;
- statusul imun – HIV, terapia imunosupresivă.

Severitatea bolii se stabilește în urma anamnezei și a examenului clinic obiectiv.

Se obțin informații în legatură cu aspectul scaunului, prezența sângelui în scaun, numărul de scaune pe 24 ore, prezența altor simptome ca febra, durerile abdominale, depleția volemică.

Durata bolii. Cele mai multe infecții care cauzează diareea sunt autolimitante. Prelungirea infecției peste 5 zile, poate indica prezența unei boli severe sau o boală sistemică cu manifestări gastrointestinale.

B. EXAMINAREA FIZICĂ

Ajută la stabilirea inițierii unei terapii susținute și spitalizarea bolnavului. Sunt necesare:
- examenul general al pacientului, incluzând statusul mental;
- semnele vitale, incluzând ascensiunea temică sau hipotensiunea;
- hipotensiunea posturală și pulsul;
- turgorul cutanat;
- examinarea abdominală pentru a evidenția sensibilitatea abdominală ori semnele de iritație peritoneală;
- tușeul rectal pentru a evidenția sensibilitatea și pentru colectarea scaunului.

C. TESTE DIAGNOSTICE

Nu sunt folosite de rutină; ele fiind rezervate pacienților cu boală severă. Cel mai frecvent se folosesc determinarea leucocitelor fecale, coprocultura pentru patogenii enterici, examenul coproparazitologic, testul pentru toxina Clostridium difficile și sigmoidoscopia flexibilă cu biopsie.

1. Determinarea leucocitelor fecale – prin examinarea microscopică a scaunului pe frotiu colorat cu albastru de methylen este recomandat ca screening pentru diareea inflamatorie; indică necesitatea efectuării culturii bacteriene. Examinarea nu este specifică pentru o diaree infecțioasă sau o diaree inflamatorie (boala inflamatorie

colonică, colita de radiație). Sensibilitatea acestui test este de 60%. Colegiul American de Gastroenterologie, recomandă antibioterapia empirică la pacienții cu febră și care au pozitive leucocitele fecale.

2. Determinarea lactoferinei fecale – are o sensibilitate mai mare decât determinarea leucocitelor fecale, dar are un cost mai ridicat.

3. Coprocultura – determină agenții patogeni. Se efectuează la pacienții cu febră, diaree severă sau la cei ce au leucocite în scaun. De rutină, se testează prezența a trei agenți patogeni: Șhigella, Salmonella și Camphylobacter. În caz de suspiciune a infecției cu alți germeni (exemplu Yersinia, Vibrio și Escherichia coli O157:H7) laboratorul trebuie alertat, pentru efectuarea testelor specifice.

4. Examenul coproparazitologic – sunt necesare cel puțin trei probe de scaun pentru a detecta paraziții sau ouăle de paraziți.

5. Testarea toxinei de Clostridium difficile – la pacienții cu ingestie recentă de antibiotice, la cei spitalizați, la pacienții cu chemoterapie. Testul se efectuează dintr-un eșantion de scaun.

6. Endoscopia – nu se efectuează de rutină în diareea acută. Sigmoidoscopia flexibilă, poate fi efectuată când pacientul prezintă semene și simptome de proctită (tenesme, dureri rectale). La cei cu suspiciune de diaree indusă de C. difficile, explorarea evidențiază prezența de pseudomembrane ce este înalt sugestivă pentru diagnostic. De asemenea rectosigmoidoscopia este utilă la cei cu diaree cu sânge (ex. bolile inflamatorii intestinale, colita ischemică).

Biopsia de mucoasă rectosigmoidiană este utilă pentru diferențierea bolilor inflamatorii colonice de colitele infecțioase.

Evoluție – diareile acute au cel mai des o evoluție acută, autolimitată, dar pot ridica probleme prin complicațiile care se pot instala.

Complicații – sunt determinate în principal de boala de bază. Sunt de menționat deshidratarea, tulburările electrolitice și acidobazice: acidoza metabolică (pierdere fecală de bicarbonat), cu sau fară cetoză (prin suprimarea aportului alimentar) și eventual acidoza lactică, în cadrul hipovolemiei și hipoperfuziei tisulare. Aceste complicații apar mai ales în infecțiile cu E.coli enterohemoragic și uneori cu C. difficile, Campylobacter, Yersinia, Salmonella. În formele grave se pot întâlni manifestări de tip abdomen acut, megacolon toxic și perforație intestinală. Infecția cu E.coli enterohemoragic și Șhigella pot produce un sindrom hemolitic și uremic, purpura trombocitopenică sau coagulare intravasculară diseminată. Determinările infecțioase metastatice sunt rare, fiind semnalate în infecțiile cu Salmonella și posibil in cele cu Yersinia sau Campylobacter.

Prognostic – depinde de gradul tulburărilor hidroelectrolitice, de prezența complicațiilor și promptitudinea tratamentului; prognosticul este în funcție de tipul evolutiv, și în principal determinat de etiologie.Diareile acute infecțioase și mai ales cele produse de microorganisme invazive sau producătoare de citotoxine au prognosticul mai rezervat.

D. TRATAMENT

1. Soluțiile de rehidratare orală – cel mai mare risc în bolile diareice îl reprezintă deshidratarea. Ca urmare, rehidratarea trebuie să fie tratamentul inițial. În caz de diaree severă este necesară folosirea de soluții de rehidratare orală. Aceasta pentru că în diareea ce afectează intestinul subțire, absorbția glucozei la acest nivel, prin cotransportul sodiu-glucoză, rămâne neinfluențată. OMS (Organizația Mondială a Sănătății) recomandă soluțiile de rehidratare orală ce cuprind (pentru un litru de apă): 3,5g clorură de sodiu, 2,5g bicarbonat de sodiu, 1,5g clorură de potasiu, 20g glucoză sau 40g sucroză.

Formule recente, încorporează amidon rezistent la amilaze – ce reduce fluidul fecal și scurtează durata diareei. Amidonul este fermentat în colon în acizi grași cu lanț scurt, ce cresc absorbița fluidelor în colon.

2. Terapia empirică cu antibiotice – poate fi folosită în câteva situații:

(1) la pacienții care prezintă semne și simptome de diaree bacteriană, ca febră, rectoragii și prezența de leucocite fecale;

(2) în caz de contaminare cu agenți cu infecțiozitate crescută (ex. Șhigella);

(3) în diareile infecțioase persistente;

(4) în diareea călătorilor

(5) la persoane imunocompromise.

Se administrează fluoroquinolone orale de două ori pe zi, pentru 3-5 zile.

3. Antibioterapia specifică – terapia pentru agenți intestinali patogeni este prezentată în tabelul 2.

4. Terapia simptomatica – agenții ce scad motilitatea intestinală includ diphenoxylate (Lomotil) și loperamide (Imodium). Aceste medicamente trebuiesc evitate în caz de febra, și scaune cu sânge.

Loperamidul se administrează: 4mg initial apoi 2mg după fiecare scaun neformat; nu trebuie să se depășească 16mg/zi, pe 2 zile.

5. Probioticele – includ bacterii ce ajută la recolonizarea intestinului cu flora intestinală normală.

Avantajul acestui tratament constă în scăderea utilizării antibioticelor. Se folosesc în diareea la copii, diareea călătorilor, diareea cu ***C.difficile*** și asociat terapiei cu antibiotice.

Probioticele se administrează sub forma de pulbere liofilizată în capsule sau ca lapte fermentat. Cele mai studiate organisme includ: Saccharomyces boulardii, Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus acidophilus și Eterococcus faecium tip SF68.(1)

DIAREEA CRONICĂ

DEFINIȚIE – este definită ca prezența într-un interval de peste patru săptămâni a peste trei scaune pe zi de consistență scăzută.

TABEL 2 – Indicațiile tratamentului empiric și terapia antibacteriană specifică în diareea acută

Indicații	**Terapia recomandată**
Febră cu una din următoarele: disenterie cu una dintre: leucocite, lactoferina sau test hemocult pozitiv	Quinolone: Norfloxacin 400mg, ciprofloxacin 500mg si ofloxacin 300mg de două ori pe zi.
Shigelloza	Trimethoprim-sulfamethozxazole (TMP + SMZ) 160mg/800mg de două ori pe zi 3 zile sau quinolone ca mai sus.
Specii non tifoide de Salmonella	Nu se recomandă de rutină, dar în formele severe când se asociază febra și fenomene de toxicitate sistemică se utilizează TMP-SMZ 160mg/800mg de două ori pe zi fluoroquinolone ca mai sus pentru 5-7zile.
Specii de Campylobacter	Erythromycina 500mg de două ori pe zi pentru ori 5 zile.
Specii de Escherichia: • Enterotoxigenic (ETEC) • Enteropatogenic (EPEC) • Enteroaderent (EAEC) • Enterohemoragic (EHEC)	TMP-SMZ 160 MG/ 800 mg de două ori pe zi pentru 3zile sau fluoroquinolone de două ori pe zi 3 zile; de evitat agenții ce inhibă motilitatea; rolul antibioticelor este neclar și ar trabui evitate.
Aeromonas/Plesiomonas	TMP-SMZ 160MG/800mg de două ori pe zi, pentru trei zile.
Vibrio cholerae	Tetraciclina 500mg de patru ori pe zi pentru 3 zile ori doxyciclina 300mg ca doză unică.
Yersinia	Antibioticele nu sunt de obicei recomandate; pentru infecțiile severe se utilizează terapia combinată cu aminoglicozide, doxiciclina, TMP-SMZ, ori quinolone.
Paraziții: • Giardia • Specii de Cryptsporidium • Specii de Cyclospora • Entamoeba histolytica	Metronidazol 250mg de trei ori pe zi, 7 zile; Parmomycin 500mg de trei ori pe zi pentru 7 zile în formele severe; TMP-SMZ 160mg/800mg de două ori pe zi pentru 7zile; Metronidazol 750mg de trei ori pe zi, pentru 10 zile, plus indoquinol 650 mg de trei ori pe zi pentru 20 zile.

Adaptat după Du Pant H.L., *Guidelines on acuteinfectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology*. Am J Gastroenterology 1997; -92; 1962.

FIZIOPATOLOGIE CLASIFICARE – sunt descrise următoarele categorii majore de diaree: diareea osmotică (procesul dominant este malabsorbția); diareea secretorie (procesul fiziopatologic dominant este secreția intestinală alterată); diareea inflamatorie (caracterizată prin injuria inflamatorie a epiteliului intestinal).

Diareea cu steatoree (diareea osmotică) – reprezintă manifestarea majoră a celor mai multe sindroame malabsorbative.

Mecanismele prin care se produc sunt următoarele:

- tulburări situate la nivelul mucoasei intestinale absorbative – infestații parazitare, enteropatia glutenică, boala Wipple, dermatita herpetiformă, mastocitoza sistemică, abetalipoproteinemia, efecte adverse medicamentoase – PAS, neomicina, colchicina;
- afectarea utilizării digestive a lipidelor alimentare (condiții asociate cu perturbarea lipolizei și/sau a formării miceliilor) vezi capitolul malabsorbție;
- situații care afectează drenajul limfatic intestinal: tuberculoza intestinală, boala Crohn, boala Whipple, limfoame, limfangiectazia primară sau secundară.

Diareea secretorie – cuprinde următoarele entități:

- diaree apoasă care răspunde la suprimarea ingestiei: deficitul de dizaharidaze, diaree prin malabsorbția acizilor biliari, diaree post vagotomie, by-pass sau rezecții;
- diaree cu răspuns variabil la suprimarea ingestiei: sindromul intestinului iritabil, malabsorbția primară a acizilor biliari, alergia alimentară, diareea inflamatorie, colita microscopică;
- diaree ce nu răspunde la suprimarea ingestiei: tumori producătoare de secretagogi (VIP-omul, sindromul carcinoid, glucagonomul, carcinomul medular al tiroidei, adenomul vilos), diareea diabetică, mastocitoza sistemică, sindromul intestinului scurt, disfuncția ileală primară cu malabsorbția acizilor biliari, diaree congenitală (boala incluziilor microvilozitare, clorhidroreea congenitală, diareea congenitală cu pierdere de sodiu).

Diaree inflamatorie – are caracteristică prezența febrei, durerilor abdominale, a sângelui, a leucocitelor polimorfonucleare (PMN) sau a eozinofilelor în scaun și modificări morfologice caracteristice la biopsia intestinală. Este prezentă în bolile inflamatorii intestinale (colita ulceroasă, boala Crohn), gastoenterita eozinofilică, enteropatia alergică, enterita cronică de iradiere. (tabel 3)

Diagnostic – criteriile de diagnostic se obțin pe baza anamnezei, examenului obiectiv, testelor de laborator, a examenelor radiologice, examenelor endoscopice și histologice.

Este necesară eșalonarea testelor de diagnostic în mai multe etape:

- o primă etapă se referă la anamneză, examenul obiectiv, ce pot orienta explorările ulterioare necesare diagnosticului;
- a doua etapă necesită teste specifice de diagnostic;
- dacă este necesară cea de a treia etapă de diagnostic – se face la pacientul internat.

Anamneza – aduce informații esențiale pentru etiologia sindromului diareic cronic. Pacientul trebuie să răspundă la urmatoarele întrebări:

1. Modalitatea de debut – se subiliniază caracterul brutal sau insidios, congenital sau dobândit al diareei.

2. Tipul de debut – continuu sau intermitent, poate fi sugestiv pentru etiologie.

3. Durata simptomatologiei – face diferențierea între diareea acută și cronică.

4. Factori epidemiologici – călatorii in zone endemice, expunerea la apă sau alimente potențial contaminate, prezența manifestărilor și la alți membri ai familiei.

TABEL 3 – Cauzele diareei cronice

Cauze frecvente	• Boli inflamatorii intestinale idiopatice: rectocolita ulcero-hemoragică, boala Crohn, colita colagenică, colita microscopică (limfocitară); • Infecții gastrointestinale cronice sau recidivante (amoebiaza, giardiaza, infecții cu Clostridium difficile); • Steatoreea indiferent de cauză; • Malabsorbția carbohidraților: activitatea deficitară a dizaharidazelor (lactaza etc.), constituenți alimentari slab absorbabili sau neabsorbabili (amidon, lactuloza, fibre alimentare, sorbitol, fructoză); • Medicamente și aditivi alimentari: antibiotice, antihipertensive, antiaritmice, citostatice, antiacide conținând magneziu, edulcoranți alimentari (sorbitol, fructoză), alcool, cofeina; • Intervenții chirurgicale anterioare: gastrectomie, vagotomie, colecistectomie, rezecții intestinale; • Cauze endocrine: hipertiroidia, insuficiența corticosuprarenaliană, diabetul zaharat; • Abuzul de laxative; • Ischemia cronică mezenterică; • Enterita și colita radică; • Cancerul colorectal.
Cauze rare	• Tumori endocrine secretate: gastrinom, VIP-om, adenomul vilos colorectal, carcinomul medular tiroidian, ganglioneurom, feocromocitom, tumora carcinoidă, mastocitoza. • Afecțiuni sistemice infiltrative: amiloidoza, sclerodermia, limfomul difuz intestinal; • Diareea cronică idiopatică autolimitată; • Incontinența de fecale; • Alergiile alimentare.

Modificat după Donowitz et Al

5. Caracteristicile scaunului – pot arăta aspectul gras(steatoreic), apos sau inflamator al scaunului.

Un aspect important de urmărit este prezența sângelui în scaun ce trebuie menționată.

6. Incontinența de fecale – sunt persoane care raportează diareea, numai dacă afectează continența sfincteriană.

7. Prezența sau absența durerii abdominale și caracteristicile acesteia; existența durerii abdominale la un pacient cu diaree cronică, pledează pentru boli inflamatorii intestinale idiopatice, sindrom de intestin iritabil sau ischemia mezenterică.

8. Scăderea în greutate – dacă este peste 20% din greutatea ideală, sugerează o afecțiune neoplazică, sindrom de malabsorbție sau ischemie cronică mezenterică.

9. Factori agravanți – (stress, factori dietetici), se evidențiază printr-o anamneză minuțioasă.

10. Factori care ameliorează diareea – antidiareice nespecifice, modificări ale alimentației.

11. Revizuirea evaluarilor anterioare – examinarile radiologice, examenele histopatologice, trebuie reexaminate, înainte de a efectua noi invesigații (teste specifice).

12. Cauzele iatrogene ale diareei – se pot evidenția printr-o anamneză detaliată referitoare la intervențiile chirurgicale în antecedente, a administrării de medicamente, sau a radioterapiei.

13. Falsa diaree cauzată de laxative – este necesar să fie exclusă la toți pacienții cu diaree cronică.

14. Prin anamneză se pot depista afectiuni sistemice care determină diaree cronică: boli de colagen, diabet zaharat, hipertiroidie, infecția HIV, boli inflamatorii, tumori. (7)

Diferențierea între o afecțiune funcțională și o diaree cu caracter organic, se referă la durată: scurtă, sub trei luni în diareea organică și de lungă durată în diareea funcțională (peste un an); la prezența diareei nocturne în afecțiunile organice, și absența emisiilor nocturne la cei cu diaree funcțională. Scăderea în greutate peste 5 kg, VSH accelerată, anemia, hipoalbuminemia, volumul mediu fecal peste 400ml/24ore, sugerează caracterul organic al diareei.

Examenul obiectiv – este necesară o evaluare a deficitelor hidroelectrolitice și nutriționale.

Semnificație diagnostică o au manifestări obiective ca mase tumorale abdominale, hepatomegalie, icter, ascită, edeme, rash cutanat, flushing, ulcerații aftoide bucale, artrite, eritem nodos, noduli tiroidieni. Este necesată examinarea regiunii anorectale – tonusul sfincterului anal, prezență de abcese sau fistule perianale.

Teste de laborator – adeseori diagnosticul etiologic al diareei cornice se obține după examinarea inițială a pacientului: anamneza, examen obiectiv și cateva teste de laborator.

Dacă diagnosticul rămane neelucidat, se recurge la teste de labortor specifice de etapa I, și dacă este necesar de etapa II. (Tabelul 4)

În ce privește principalele tipuri etiopatogenice de sindroame diareice, se poate discuta abordarea lor etapizată, după protocoale relative standartizate (vezi diagramele 1, 2, 3, 4).

Principii terapeutice – se urmărește corectarea tulburărilor hidroelectrolitice, aportul nutrițional, tratamentul simptomatic, etiologic sau nespecific al diareei (vezi tratamentul diareei acute).

În funcție de tipul de diaree (blandă– moderată și moderat severă) medicația antidiareică este împărțită în două categorii.

Pentru **diareea blândă moderată** se folosesc preparate de bismut, opiacee naturale sau de sinteză, agenți chelatori, fibre alimentare.

Tabelul 4 – Evaluarea pacientului cu diaree cronică

Teste de etapa I (screening)	**Examenul scaunului**	Examenul microscopic este destinat evaluării prezenței leucocitelor, bacteriilor și paraziților (3 examene succesive, înainte de efectuarea studiilor baritate). Sunt de asemenea, analizate pH, greutatea (în grame/24 de ore) și grăsimile fecale.
	Teste sanguine	Sunt determinante hemograma completă, VSH, electroliții serici, ureea, creatinina, TSH, T3, T4, gastrina serică; dacă volumul diareei depășește 1l/24 de ore, îndeosebi dacă se asociază și hipopotasemie, este necesară determinarea peptidului vasoactiv intestinal (VIP), substanței P, calcitoninei, histaminei
	Examene radiologice	Sunt indicate: • Radiografia abdominală simplă (pentru prezența calcificărilor pancreatice); • Examene radiologice cu substanța de contrast (pentru modificările morfologice ale tractului gastrointestinal superior, intestinului subțire și colonului).
	Examinarea endoscopică și histologică **Altele**	Constă în rectosigmoidoscopie sau colonoscopie cu prelevare de biopsii pentru examen histopat logic (anterior examenului baritat și fară o pregătire cu substanțe hiperosmolare tip PEG). În această categorie intră variate teste impuse de manifestări sau condiții specifice: teste terapeutice, determinarea acidului 5-hidroxi indol acetic (5HIA) etc.
Teste de etapa a 2-a (specifice)	**Examinarea scaunului**	• Cuprinde o serie de teste specifice și costisitoare: reacția ELISA pentru Giardia, culturi bacteriene, determinarea toxinei C.difficile; • Studii specifice pentru determinarea prezenței laxativelor; • Determinarea osmolaritații, Na+, K+ în fecale.
	Examene de urină	Sunt destinate detecției laxativelor (bisacodyl, fenolftaleina, antrachinone).
	Examene radiologice	Se referă la examenele radiologice speciale ca enteroclisma și examenul CT.
	Examinarea endoscopică și histologică	Cuprinde colonoscopia și ileoscopia cu biopsii (pentru diagnosticul afecțiunilor inflamatorii ale colonului proximal și ileonului terminal, bolii Crohn, amoebiazei colitei microscopice și colagenice), endoscopia digestivă superioară, biopsia intestinală.
	Altele	În această categorie intră variate teste de malabsorbție (pentru hidrocarbonate, acizi biliari, vitamina B12 etc), precum și teste respiratorii destinate diagnosticului sindromului de poluare bacteriană.

După L. Gheorghe și C. Gheorghe *Vademecum în gastroenterologie*, 2002

Subcitratul de bismut, este antiinflamator (independent de COX), cu acțiune bactericidă, proprietăți chelatoare, leagă și elimină enterotoxonele. Ca efecte secundare se va ține cont de toxicitatea salicilaților, modifică culoarea scaunului (o înnegrește) producând confuzia cu melena, precum și disfuncția renală.

Opiaceele – (Loperamide, Codeina) au ca mecanism de acțiune diminuarea peristaltismului și motilității intestinale, creșterea tonusului sfincterului anal, ceea ce determină dilatarea intestinală. Opiaceele au efect proabsorbtiv și antisecretor. Reacțiile adverse sunt: inhibiția SNC, inhibiția centrală a respirației, întârzierea golirii gastrice, potențial dependentă. La nivel intestinal pot amplifica invazia bacteriană, precipită megacolonul toxic, prelungesc excreția intestinală a patogenilor.

Agenții hidrofilici (Metilceluloza, Psyllyum) – cresc volumul fecal – prin acțiunea nonabsorbabilă, hidrofilică. Leagă enterotoxinele bacteriene, diluează și antrenează eliminarea bacteriilor. Ca reacții adverse, sunt de menționat balonarea, flatulența, pot precipita apariția ocluziei intestinale în cazul stenozelor preexistente.

Anticolinergicele (Atropina, preparatele de sinteză – Scobutil, Buscopan, No-Spa), inhibă motilitatea intestinală. Efecte secundare sunt amplificarea invaziei bacteriene și precipitarea megacolonului toxic.

Silicați (Kaolin, attapulgite) – sunt substanțe hidrofile, leagă toxinele bacteriene.

Cholestiramina – leagă acizii biliari. Ca efecte secundare se numără: legarea medicamentelor și vitamineleor, steatoree când sunt administrate în doze mari.

În **diareea moderat severă** (tumori neuroendocrine, sindrom carcinoid, sindrom de intestin iritabil, diabet zaharat, SIDA, diareea asociată chimioterapiei cu 5-fluorouracil și leucovorin, etc.) se folosesc: Octreotidul, Clonidina, Blocantii canalelor de calciu, Fenotiazine, inhibitorii H1 receptorilor, inhibitorii ATP-azei H+, K+ și blocanții H2 receptorilor, antagoniștii serotoninici Methysergide, Ketanserin, Indometacin, glucocorticoizii.

Somatostatina și analogul sintetic **Octreotid** inhibă eliberarea substanțelor secretagoge din tumotile secretante (VIP-om, tumori carcinoide); contracarează acțiunea secretagogilor, inhibând adenil – ciclaza și scăzând concentrația cAMP; inhibă secreația gastrică și pancreatico-biliară; inhibă secreția mediată de calciu; prelungește timpul de tranzit. Ca efecte adverse se menționează scăderea toleranței la glucoză, steatoree, litiaza biliară, somnolentă, vărsături. Doza uzuală este de 2-3x 50-100g/zi, în administrare subcutanată.

Clonidina – este agonist alfa adrenergic, cu efect antisector blănd, inhibând și motilitatea intestinală. Este folosită în diareea diabeticului și diareea secretorie idiopatică. Reacțiile adverse sunt: rebound hipretensiv la intreruperea tratamentului, hipotensiune posturală, depresie.

Antagonistii de calciu și calmodulină – în terapia sindromului diareic se utilizează verapamilul, ce are acțiune directă pe musculatura netedă, inhibând intrarea calciului în celulă cu efect asupra motilitații, interferează cu eliberarea neurotransmițătorilor din terminațiile nervoase și cu transportul activ al ionilor catre enterocit. Se indică în diareile secretorii severe, inclusiv în VIP-om, la pacienții fară afecțiuni

cardiovasculare semnificative. Ca reacții adverse sunt cele cardiovasculare. Dozajul este de 3x80mg/zi, asociat eventual cu Imodium sau Clonidina. (8,9)

Blocanții H2 receptorilor și inhibitorii ATP-azei H+-K+, acționează ca inhibitori ai secreției gastrice; sunt indicați în mastocitoza sistemică și sindromul Zollinger-Ellison.

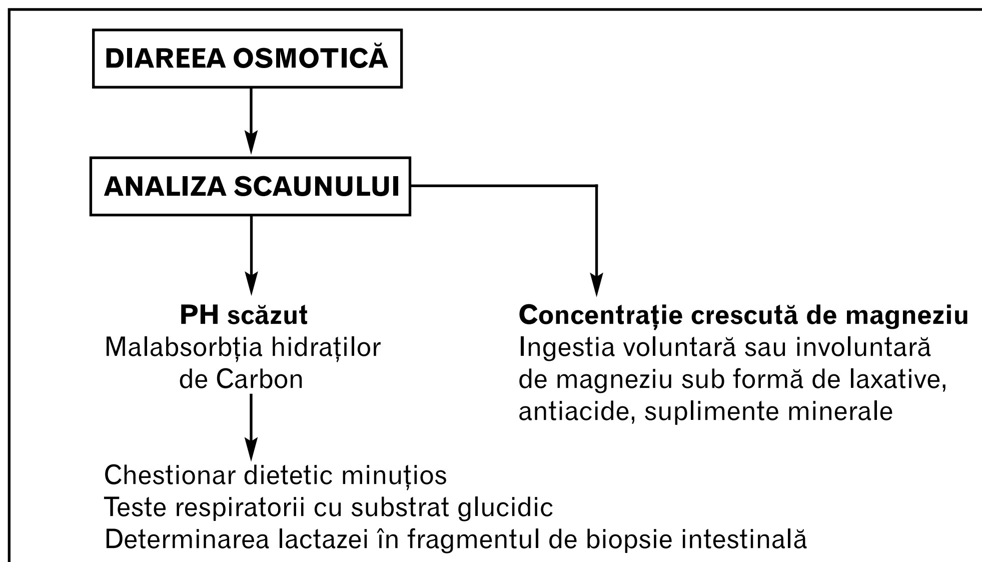
Fenotiazilele – inhibă peristaltismul intestinal, au efect antisecretor ușor; sunt recomandate în diarea secretorie idiopatică, VIP-om, alte tumori neuroendocrine.

Antagoniștii serotoninici – **Methylsergide, Ketanserin** sunt indicați în mastocitoza sistemică; mecanismul de acțiune este prin inhibiția secreției și peristaltismului intestinal diminuează flushingul. Ca efecte secundare se menționează toxicitatea medulară ,dischinezia biliară.

Antiinflamatoariile nesteroidiene – inhibă sinteza și secreția de prostaglandine, având și efect pro-absorbtiv ușor. Indometacinul în doze de 25-50mg de 3 ori pe zi este indicat în diareea din adenomul vilos, enterita de iradiedre, carcinomul medular al tiroidei, enteropatia din SIDA, iar acidul 5-aminosalicilic în bolile inflamatorii intestinale: colita ulceroasă și boala Crohn. Efectele adverse sunt ulcerele gastrice, duodenale, și intestinale.

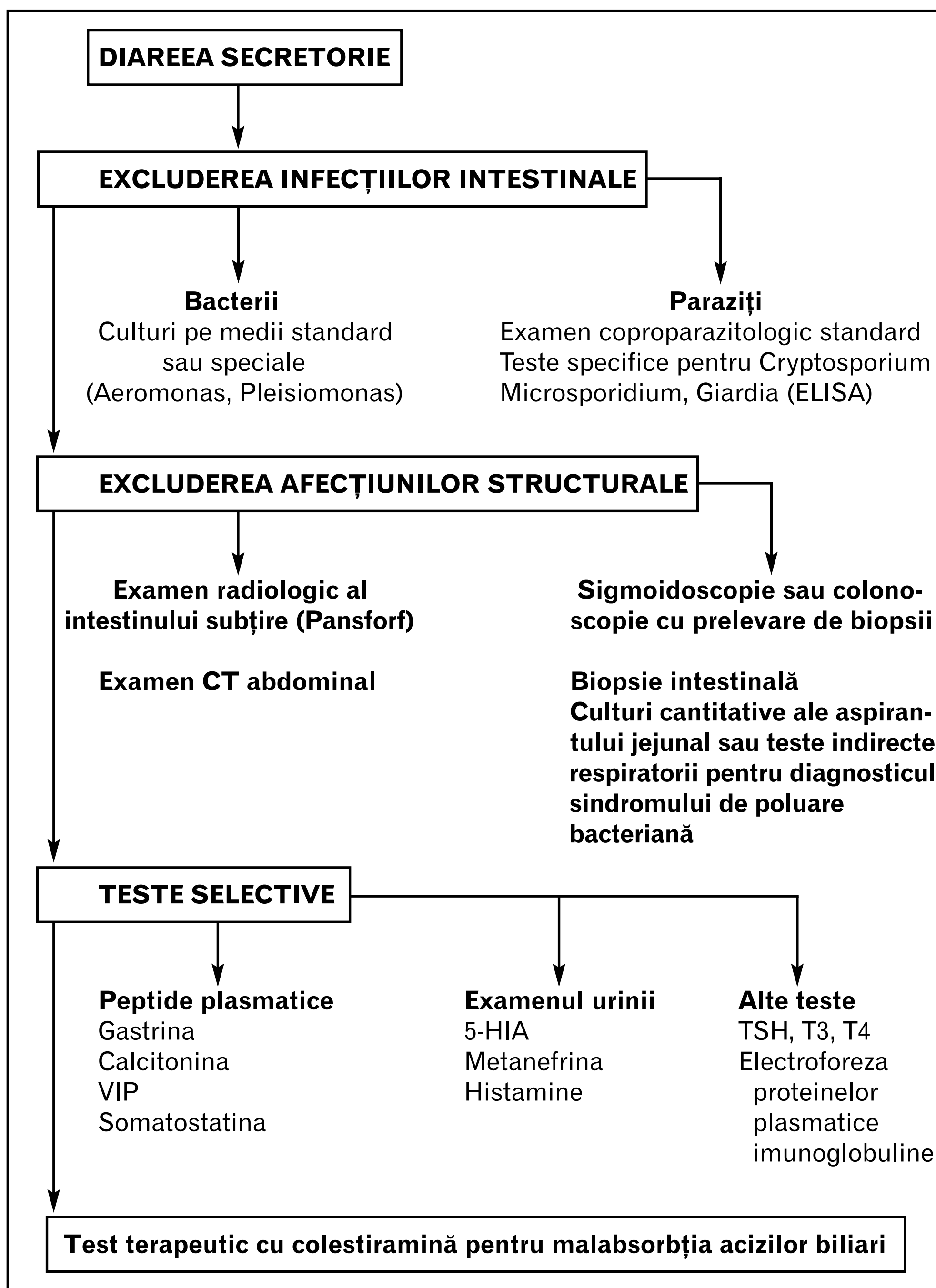
Glucocorticoizii – inhibă fosfolipaza A2 și perturbă metabolismul acidului arahidonic pe calea ciclo și lipooxigenazei, au acțiune directă proabsorbtivă asupra mucoasei intestinale și exercită și alte acțiuni legate de efectul antiinflamator.

Diagrama 1 – Algoritmul de evaluare a pacientului cu diaree osmotică



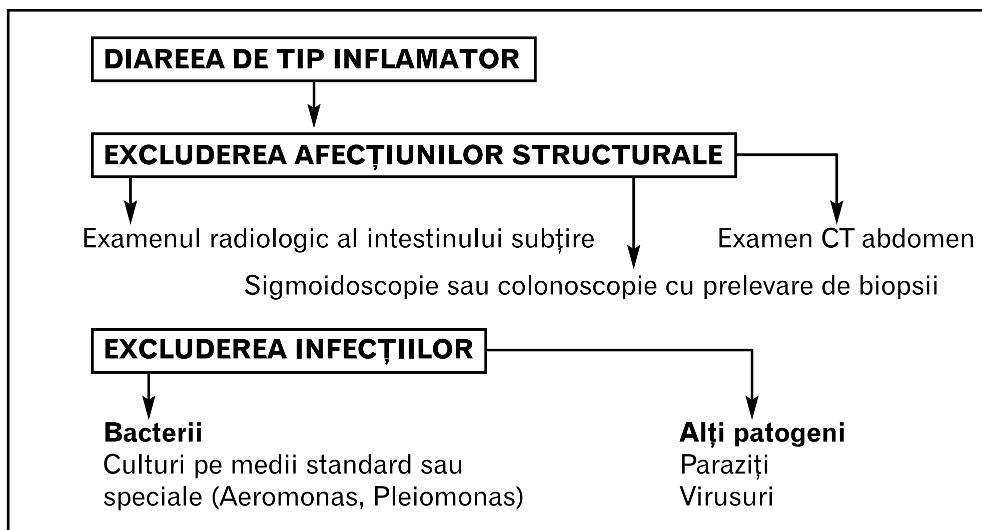
Modificat după *AGA Technical Review on the Evaluation an Management of Chronic Diarrhea*.

Diagrama 2 – Algoritmul de evaluare a pacientului cu diaree secretorie



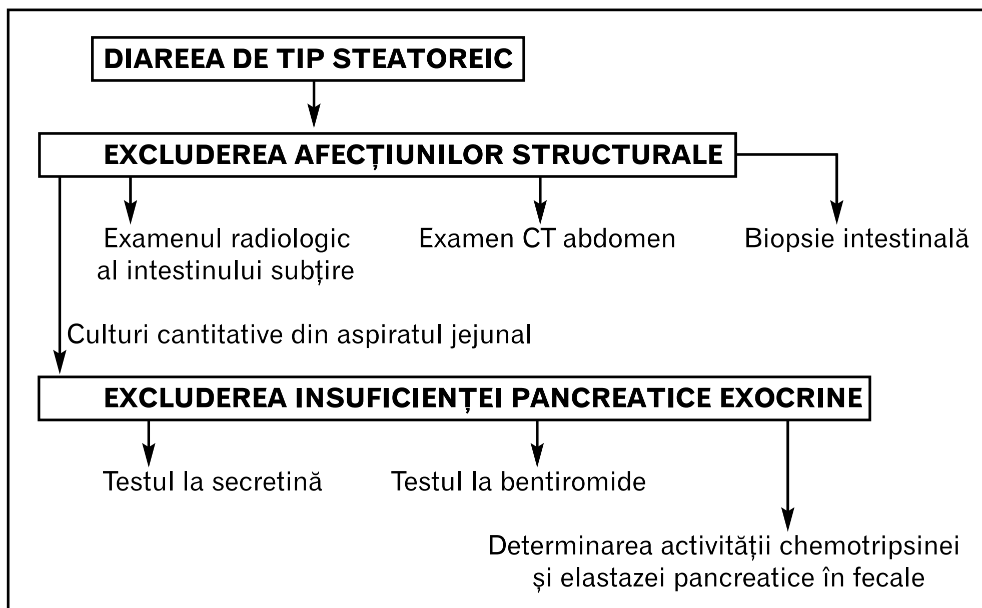
Modificat după *AGA Technical Review on the Evaluation an Management of Chronic Diarrhea*.

Diagrama 3 – Algoritmul de evaluare a pacientului cu diaree de tip inflamator



Modificat după *AGA Technical Review on the Evaluation an Management of Chronic Diarrhea*.

Diagrama 4 – Algoritmul de evaluare a pacientului cu diaree de tip steatoreic



Modificat după *AGA Technical Review on the Evaluation an Management of Chronic Diarrhea*.

Bibliografie selectivă

American Gastroenterological Association (AGA) *Medical Position Statement: Guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea*. Gastroenterology, 1999; 116:1461-1463.

Donowitz M., Kokke F.T., Saidi. *Evaluation of patient with chronic diarrhea*. N Engl J Med 1995; 332: 725-729.

Donowitz M., Levin S., Powers G., *Ca2+ channel blockers stimulate ileal and colonic water absorbtion*. Gastroenterology 1985; 89: 858-866.I.

Fedorak R.N., *Antidiarrheal therapy*. In: Friedman G., Jacobson E.D., McCallum R.W. eds. Gastrintestinal pharmacology and therapeutics. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ. 1997; 175-196.

Gaginella T.S., *Inhibition of eicosanoid – induced secretion*. In: Lebethal E., Dufey M. eds. Textbook of secretory diarrhea. New York: Raven Press, 1990: 395-408.

Gheorghe L., Gheorghe C., *Vademecum în gastroenterologie*. Ed Nemira 2002 Cap. 12, Sindromul diareic cronic. pg. 110.

Grigorescu M., *Tratat de gastrornterologie – vol. I*. Ed. Medicală Națională, București 2001, Vol. Sindromul diareic pg 106-108, pg 115.

Robinson P.K., Gianella R.A.,Taylor M.B., *Infectous diarrhea*. In: Taylor MB et al. eds. Gastrointestinal emergencies. Baltimore: Williams-Wilkins Comp 1997; 15: 43-52.

Scott L. Frieman MD, Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology 2003, Second edition – Acute Diarrheal Diseases p. 131-137.

CAPITOLUL VIII

BOALA CELIACĂ ȘI SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Dr. Ana Liliana Dumitru

BOALA CELIACĂ

DEFINIȚIE

Boala celiacă (CD) este o afecțiune cronică intestinală caracterizată prin atrofie vilozitară și sindrom de malabsorbție, apărute ca urmare a interacțiunii mucoasei intestinale și unele proteine din dietă (numite gluten) conținute în grîu, secară, orz și ovăz. Manifestările clinice răspund la excluderea glutenului din dietă.

Se mai utilizează eponimele: enteropatia glutenică, sprue celiac, steatoree idiopatică.

EPIDEMIOLOGIE

Prezintă 2 vîrfuri de incidență în raport cu vârsta. Primul vârf reprezentat de CD diagnosticată în copilărie (sub 5 ani), după ablactare și introducerea cerealelor în dietă. Al doilea vârf în apare în decadele 3-4, mai rar diagnosticată la varstnici în decadele 6-7.

Incidența este necunoscută. Prevalența este variabilă 1 la 1200 Marea Britanie, 1 la 300 in vestul Irlandei; Italia 1 la 184; Suedia 1 la 256; USA 1 la 3000. Un studiu recent efectuat la donatorii de sânge (dozare screening AGA și EMA) a arătat o prevalență de 1 la 300.

Este o afecțiune mai frecventă la albi decât la negri; mai frecventă la evrei. Mai frecventă la femei decat la bărbati (2:1). Există conceptul de „vârful de iceberg al bolii celiace" deoarece există o mare diferență între prevalența cazurilor și rata găsită în populație prin screening.

Se descriu 3 forme clinico-patologice de CD:

1) CD simptomatică (clinic manifestă) – caracterizată prin atrofie vilozitară și manifestări clinice intestinale și extraintestinale. Reprezintă numai 30-40% din totalul cazurilor.

2) CD silențioasă (subclinică/asimptomatică) – caracterizată prin atrofie vilozitară și absența manifestărilor clinice. Scopul identificării lor este legat de aprecierea potențialului malign.
3) CD latentă-mucoasa intestinală normală; subiecții au prezentat sau vor prezenta leziuni intestinale cu răspuns favorabil la dieta fără gluten.

Forma silențioasă și cea latentă sunt mai frecvente la rudele de gradul 1 ale pacienților cu CD.

ETIOPATOGENIE

Apariția CD are la bază interacțiunea dintre factorii de mediu, genetici și imunologici.

FACTORII DE MEDIU: GLUTEN

CD este indusă de proteinele conținute în grau, secară, orz și ovăz, denumite generic gluten. Fracțiunea proteică toxică din gluten este gliadina în grâu și prolamine în secară (secalina), orz (hordelina), ovăz (posibil avenina).

Gliadina are o structură omoloagă adenovirusului uman Ad12, de aceea virusul a fost incriminat în patogeneza CD. Astfel infecția cu Ad12 ar determina sensibilizarea sistemului imun intestinal la contactul cu antigenul, ulterior CD fiind activată la contactul cu gliadinele din dieta înrudite genetic cu Ad12E1b proteina virală trigger.

FACTORII GENETICI

CD se asociază cu cu prezenta de haplotipuri specifice HLA ale sistemului major de histocompatibilitate de clasa II, antigene codificate de gene situate pe cromozomul 6. Molecula DQ2 se asociaza 98% cu CD in Nordul Europei, fapt susținut **și** de prevalența afecțiunii la 10% din rudele de gradul 1 ale pacienților cu CD.

FACTORII IMUNOLOGICI

CD este determinată de un răspuns imunologic mediat celular anormal la glutenul din dietă, intâlnit la persoanele cu susceptibilitate genetică.

Răspunsul imun umoral

În serul și fluidul intestinal al pacienților cu CD se detectează anticorpi anti-gliadină tip IgA și IgG care reprezinta și teste utilizate pentru detectarea persoanelor susceptibile în cadrul screeningului familial pentru CD și diagnosticul la copil al bolii. Ei persistă peste 20 ani. Nu sunt specifici CD, apar și în alte boli intestinale, glomerulo-nefrita mezangială cu IgA, artrita reumatoidă, sarcoidoza.

În serul pacienților celiaci s-au identificat anticorpi IgA anti-reticulină, anti-endomisium, anti-jejun, anti-cordon ombilical cu specificitate 100%. S-a identificat și autoantigenul țintă al răspunsului imun – transglutaminaza tisulara (tTG) o enzimă ce intervine în apoptoză, creștere și diferențiere celulară, repararea mucoasei intestinale și cicatrizare.

Răspunsul imun celular

Numărul limfocitelor intraepiteliale (LIE) cu receptori gama/delta este crescut în CD simptomatică, asimptomatică tratată si latentă, fiind singurul marker subclinic de CD latentă. Aceste LIE se pare că sunt implicate în alterarea permeabilității mucoasei intestinale.

În prezența gliadinei în lamina propria sau identificat limfocite activate CD4 alfa/beta+, care eliberează citokine proinflamatorii ce determină injuria epitelială. IL2, TNFalfa, IFN produse de mononucleare și limfocite T din mucoasa intestinală sunt efectorii acestui răspuns imun.

DIAGNOSTICUL BOLII CELIACE

TABLOU CLINIC

COPIL – prezentare la vârsta de 9-24 luni. Pacientul poate prezenta: stagnare sau scădere în greutate după introducerea cerealelor; anorexie; modificarea scaunelor, distensie abdominală, hipotonie musculară, pierderea masei musculare.

- copilul înainte de 9 luni poate prezenta vărsături, diaree severă în special la intercurențe infecțioase, distensie abdominală;
- prezentare cu constipație-rar, copilul prezintă hipotonie musculară și distensie abdominală;
- la vârste mai mari poate prezenta statură mică, anemie feriprivă rezistentă la tratament, irascibilitate, diareea nu este pregnantă.
- asimptomatici – se suspicionează CD în prezența IgA transglutaminaza, Ac anti-endomisium, IgG anti-gliadină;

ADULT – un peak în decada 3 și altul în decada 5-6.

Manifestări digestive:

- 75-80% au **diareea**-moderată, frecvența scaunelor 1-10/24 ore, scaune voluminoase (peste 400-500g/24ore), semiconsistente, decolorate, cu miros rânced, aspect chitos/grăsos, aderent la vasul de toaleta, plutește deasupra apei. Mecanismul diareei – este osmotic – prin malabsorbție globală și creșterea încărcăturii osmotice a fluidului intestinal; excesul de lipide malabsorbite (steatoreea) prin acțiunea bacteriană se transformă în hidroxiacizi cu stimularea secreției de apă și electroliți la nivel colonic; reducerea hormonilor intestinali (secretina și CCK) scad secreția bilio-pancreatică cu agravarea malabsorbției; diluția nutrimentelor; malabsorbția sărurilor biliare; accesul deficitar al enzimelor la substraturi;
- **meteorismul abdominal și flatulența** sunt frecvente;
- **dureri abdominale** – apar rar; apariția lor poate semnala o complicație (limfom intestinal).

Manifestări extradigestive:

- 70-80% din pacienți pot prezenta astenie fizică;
- la 85% din cazuri apare deficit asimptomatic de fier sau folat
- la 15-30% deficit de vitamina D și calciu – pacienții prezintă parestezii, crampe musculare, tetanie, dureri osoase, fracturi (datorate malabsorbției);
- 10% deficit de vitamina K-manifestări hemoragipare(echimoze, epistaxis, hematurie, hemoragii digestive);
- rar reducerea ferilității, impotența;
- tulburări psihice și neurologice (ataxie, parestezii, convulsii, modificări comportamentale) – prin carențe de piridoxină, riboflavină, tiamină, ciancobalamină.
- deficit de vitamina A – apare hiperkeratoza,tulburări de acomodare la întuneric;
- ulcerații aftoide;
- glosita și stomatita angulară;
- edeme periferice și ascita secundare malabsorbției proteinelor;
- deficit ponderal.

EXAMENE PARACLINICE

BIOCHIMICE ȘI HEMATOLOGICE

HLG, sideremie, dozare folați, B12,dozare calcemie, TP. Se poate decela anemie feriprivă, prin deficit de folați, B12, hipocalcemie, modificări ale coagulării.

EXAMEN RADIOLOGIC – enteroclisma si examenul Pansdorf

Pot evidenția: dilatarea anselor intestinale, timp de tranzit prelungit, dispariția desenului vilozităților și înlocuirea lui cu falduri îngroșate și distorsionate.

TESTE DE ABSORBȚIE INTESTINALĂ:

Testul la D-Xiloza – D-Xiloza se absoarbe în intestinul proximal și se excretă urinar 25% în primele 5 ore, în CD excreția scade; testul evaluează integritatea absorbtivă a intestinului proximal;

Testul de toleranță orală la lactoză și testul respirator lactoza/hidrogen – evaluează deficitul dizaharidazic la pacienții cu CD.

ANALIZA SCAUNULUI

Testul calitativ pentru grăsimi fecale – colorația Sudan – evidențiază steatoreea moderată și severă-picăturile de grăsime apar colorate în roșu.

Determinarea calitativă a grăsimilor fecale – metoda van der Kramer (cu NAOH).

BIOPSIA INTESTINALĂ

Biopsia intestinală este metoda optimă de diagnostic; se prelevă biopsii multiple prin endoscopie digestivă superioară cât mai aproape de unghiul Treitz (D2).

TESTE SCREENING

Testele serologice sunt utile pentru screeningul populațional pentru grupele cu incidență crescută de CD, fac posibilă selecția pacienților pentru biopsie duodenală, pentru urmărirea complianței și răspunsului la dieta fără gluten; screeningul pacienților cu manifestări atipice, extraintestinale.

Anticorpi – antigliadină – 70-100% din pacienții netratați, asimptomatici sau aflați sub dietă fără gluten; sunt tip IgA sau IgG;

Anticorpii anti-endomisium IgA – sensibilitate 85-98% si specificitate 97-100% la pacienții cu CD activă (atrofie totală sau subtotală vilozitară);

Transglutaminaza tisulara (tTG) – autoantigenul recunoscut de anticorpii anti-endomisium; test ELISA cu Ig A ce utilizează t-TG murina.

EXAMENUL HISTOPATOLOGIC

Leziunile sunt localizate numai la nivelul mucoasei, submucoasa, musculara și seroasa sunt neafectate. Severitatea leziunilor este maximă proximal-duoden și jejun proximal.

Modificarile histologice intereseaza toate straturile mucoasei: epiteliul de suprafață (vilozitar), epiteliul glandular (criptele glandulare) și lamina propria (corionul mucoasei).

Epiteliul de suprafata – se produce atrofie vilozitară, suprafața devine plată, se reduce suprafața de absorbție intestinală. Enterocitele cu aspect columnar sunt înlocuite cu cele cuboidale sau plate, cu citoplasma bazofilă și pierderea polarității nucleare, aspect pseudostratificat. Marginea în perie de la polul apical se aplatizează, enzimele implicate în digestia finală diminuă. Epiteliul de suprafață este masiv infiltrat cu limfocite intraepiteliale (LIE) subset gama/delta.

Epiteliul glandular-alungirea criptelor glandulare și creșterea numărului de mitoze la nivelul epiteliului regenerativ al criptei.

Lamina propria infiltrată cu plasmocite, limfocite, eozinofile și mastocite.

Definitoriu pentru diagnosticul CD este triada:atrofie vilozitară, hiperplazie glandulară și infiltrat inflamator cronic din lamina propria.

AMELIORAREA CLINICA ȘI HISTOLOGICĂ LA EXCLUDEREA GLUTENULUI DIN ALIMENTAȚIE

Principiul terapeutic fundamental este instituirea dietei fără gluten, ce determină ameliorarea manifestărilor clinice și a leziunilor histologice.

Ameliorarea clinică promptă după instituirea dietei fără gluten este un test terapeutic pozitiv și criteriu de diagnostic important. La 70% din pacienți se produce ameliorare clinică în 2 săptămâni de dietă *gluten free*.

La inițierea dietei fără gluten, leziunile epiteliului de suprafață sunt primele care se ameliorează (enterocitele capătă aspectul columnar, scade infiltrarea cu LIE, nucleii se orientează bazal). La câteva săptămâni/luni crește talia vilozitară, se scurtează criptele glandulare și scade infiltratul inflamator din lamina propria.

Leziunile distale se ameliorează mai repede ca cele proximale. Recuperare completă se produce numai la 50% din cazuri, persistă infiltratul inflamator limfo-plasmocitar și infiltrarea epiteliului de suprafață cu LIE.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL AL BOLII CELIACE

Afecțiuni intestinale caracterizate prin leziuni histopatologice Celiac-Like (atrofie vilozitară)

- atrofie vilozitară subtotală: sindroame de imunodeficiență dobandită sau ereditară; în aceste cazuri lipsesc plasmocitele din lamina propria; anticorpii antigliadină serici sunt absenți;
- sprue tropical-călătorii/rezidență în zone tropicale;
- limfomul intestinal este dificil de diferențiat pentru că poate complica evoluția CD; criptele sunt normale sau scurtate;
- parazitoze (giardia, strongiloides);
- post-gastroenterite;
- duodenită peptică;
- gastroenterită eozinofilică;
- iradiere sau chemoterapie;
- malnutriția severă;
- boală de rejet (grefă contra gazdă).

La copil se impune diagnostic diferențial cu: intoleranța la laptele de vacă, la proteinele din soia, pește, etc. răspund spectaculos la excluderea alimentului respective din dietă.

AFECȚIUNI CE DETERMINĂ SINDOM DE MALABSORBȚIE

Au leziuni histopatologice specifice:

- boala Crohn, gastroenterita eozinofilică – au leziuni histopatologice specifice;
- boala Whipple – afecțiune produsă de Tropheryma whippelii, determină sindrom de malabsorbție și se caracterizează prin infiltrarea mucoasei intestinale cu macrofage spumoase PAS-positive;
- insuficiența pancreatică secundară pancreatitei cronice este o cauză de malabsorbție; se caracterizează prin durere abdominală, imagistic (radiografia abdominală, ecografia) arată calcificări pancreatice, biopsia duodenală normală;
- sindrom de poluare bacteriană – diagnostic prin cultura din fluidul jejunal; tratament antibiotic;
- sindromul Zolliger-Ellison – diagnostic prin dozare gastrină și evidențierea tumorii imagistic; tratament – rezecția chirurgicală a tumorii.

AFECȚIUNI ASOCIATE BOLII CELIACE

CD se asociază cu boli autoimune.

Dermatita herpetiformă – caracterizată prin leziuni papulo-veziculare purigi-noase, simetrice, dispuse la față, scalp, gât, trunchi, coate, genunchi, fese. Histologic se caracterizează prin depozite granulare/lineare de IgA la joncțiunea dermo-epider-mică. Pacienții au leziuni celiac-like la nivelul mucucoasei intestinale, leziunile sunt parcelare, atrofie totală /subtotală, sunt asimptomatici. Circa 5-10% pacienții celiaci prezintă leziuni tip dermatită herpetiformă. Asocierea celor 2 afecțiuni se corelează cu haplotipul DR17. Rash-ul răspunde la dieta fără gluten și tratament local cu dapsone.

Hiposplenismul și atrofie splenică – afectarea sistemului reticulo-endotelial splenic are drept consecință prelungirea timpului de viață a elementelor sanguine, cu trombocitoză și elemente senescente în frotiul periferic.

Diabet zaharat tip 1 – incidența CD este de 50 ori mai mare la pacienții diabeti-ci decât în populația generală.

Afecțiuni tiroidiene autoimune (boala Graves, tiroidita autoimună)

Alte afecțiuni: Artrita reumatoidă, deficit de IgA, boalaAdison, purpura trom-bocitopenica, anemia hemolitică autoimună, hepatita cronică, colangita sclerozantă primitiva, ciroza biliara primitiva, bolile inflamatorii intestinale idiopatice sunt de 5-10 ori mai frecvente în CD, insuficiența pancreatică exocrină, afecțiuni degenera-tive ale SNC (demența presenilă, polimiozita, calcificări cerebrale cu epilepsie).

COMPLICAȚII

Afecțiuni maligne – 10-15% din pacienții cu CD dezvoltă afecțiuni maligne,în special cei cu expunere îndelungată la gluten.

Limfomul intestinal primitiv reprezintă 50% dintre afecțiunile maligne ce com-plică CD. Limfomul Tdifuz multifocal are punct de plecare în celulele LIE. Limfomul intestinal primitiv este mai frecvent de 50-100 ori in CD decat în popu-lația generală, risc crescut au cei descoperiți la vârstă avansată cu CD.

Manifestări clinice în limfom pot fi cu debut insiduos (dureri abdominale, scă-dere ponderală, malabsorbție în ciuda dietei) sau acut (ocluzie, perforație sau hemor-agie digestivă).

Diagnosticul este dificil datorită faptului că biopsia se face superficial, infiltratul limfomatos este bine diferențiat, necesită IHC și studiu de citogenetică.

Cancerele solide – cancerul esofagian, faringian și adenocarcinomul intestinului subțire, apar la peste 50 de ani, sunt mai frecvente în CD.

Mecanismele responsabile de riscul crescut pentru afecțiuni maligne la cei cu CD sunt: activitatea mitotică crescută din criptele glandulare, leziunile epiteliului de suprafață, anomalii ale sistemului imun al mucoasei, creșterea turnoverului lim-focitelor, expunerea la carcinogeni și virusuri oncogene. Aderența la dieta fără gluten scade riscul complicațiilor maligne.

Jejuno-ileita ulcerativă – caracterizată prin prezența a multiple ulcere nespecifice localizate la nivel jejunal, mai rar în ileon și colon. Clinic se caracterizează prin dureri abdominale. Complicațiile ce pot să apară: perforație cu peritonită, stenoze, hemoragii digestive.

Afecțiunea este refractară la dieta fără gluten. Eficientă s-a dovedit corticoterapia și rezecția intestinală. Se poate asocia cu limfomul intestinal.

Boala celiacă refractară (sprue refractar) – 7-8% dintre pacienți cu CD, care sunt inițial non-responsivi sau răspund la dieta *gluten free* care devin ulterior refractari.

Diagnosticul se sprijină pe: complianța la dieta fără gluten,confirmarea diagnosticului de CD și excluderea complicațiilor (limfom, jejuno-ileita ulcerativă).

Unii pacienți răspund la corticoizi sau imunosupresoare (azatioprina, ciclosporina A sau metotrexat), alții evoluează cu malabsorbție severă sau limfom.

TRATAMENT

EXCLUDEREA GLUTENULUI DIN DIETĂ

Dacă s-a confirmat boala celiacă, se instituie dieta fără gluten, ceea ce presupune excluderea din alimentație a alimentelor ce conțin gluten din grau, orz, ovăz și secară. Ele se regăsesc în pâine, biscuiți, prăjituri, paste, cereale, bere, supe, sosuri și budinci. De aceea se folosește făina fără gluten, pâine, biscuiți și paste fără gluten. Glutenul nu este prezent în distilate: whisky, vin și coniac și nici în fructe. Alternative în alimentație sunt făina de porumb, orez, mei, hrișca, sorg, manioc. 70 % dintre adulți și o proporție mai mare de copii răspund prompt la dieta fără gluten, cu remisiunea simptomelor în cateva săptămâni sau zile. Modificările histologice apar în cateva luni/ani de dietă *gluten free*.

Datorită deficitului secundar de lactază, dieta *gluten free* se asociază inițial cu excluderea lactatelor din dietă, ulterior laptele se reintroduce în alimentație progresiv, după 6 luni, majoritatea pacienților cu CD tolerează lactatele.

Dieta fără gluten este destinată controlului simptomelor și evitării complicațiilor nutriționale (osteoporoza, osteopenie, anemie) și maligne. Ea trebuie extinsă pe toată durata vieții.

Complianța la dieta fără gluten este o problemă dificilă. Ea poate fi urmărită prin testarea anticorpilor anti-gliadină.

SUPLIMENTE DIETETICE

Mulți pacienți au deficite de fier (se administrează sulfat feros 325mgx3/zi), acid folic (doza 5-10mg/zi), calciu (1-1,5g pe zi), vitamina B12 (1mg/zi), vitamina D (1,25mg sau 50000ui/zi), vitamina A (100000-200000ui/zi), corectarea lor se realizează prin suplimentarea necesarului cu aceste elemente alături de dieta *gluten free*.

ANOMALIILE OSOASE

Mulți indivizi au osteopenie. Osteoporoza post-menopauză a femeilor se tratează cu terapie hormonală și bifosfonați. Se suplimentează dieta cu calciu 1500mg/zi.

Boala celiacă refractară și jejuno-ileita nespecifică beneficiază de terapie cortizonică, cu rezultate spectaculoase.

Formele refractare beneficiază și de tratament imunosupresiv cu Azatioprina, Ciclosporina A, după excluderea limfomului intestinal.

Bibliografie selectivă

A. Lanzini, F. Lanzarotto, *Review article: the „mechanical pumps" and the enterohepatic circulation of bile acids – defects in coeliac disease*, Aliment Pharmacol Ther 2000; 14 (supll. 2): 58-61.

L. Gheorghe, C. Gheorghe, *Vademecum în gastroenterologie*; Nemira; 2002.

N.D. Parnell, P.J. Ciclitira, *Review article: coeliac disease and its management*; Aliment Pharmacol Ther 1999; 13; 1-13.

R.J. Farrell, Ciaran P. Kelly, *Celiac sprue and refractory sprue*. In: Sleissenger MH, Fordtran JS – Gastrointestinal diseases; patophysiology, diagnosis, management; Philadelphia; W.B. Saunders Co, 2004, 1817-1837.

SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

DEFINIȚIE

Clasic se face o distincție între malabsorbție și maldigestie. Practic cele două procese sunt strâns legate și se utilizează termenul de malabsorbție.(2)

Malabsorbția reprezintă absorbția anormală, deficitară, a nutrimentelor sau a produșilor rezultați din hidroliza moleculelor mari alimentare.

Maldigestia reprezintă hidroliza anormală a nutrimentelor sau moleculelor alimentare.

Sindromul de malabsorbție cuprinde un grup de afecțiuni sau condiții caracterizate prin mecanisme fiziopatologice, leziuni anatomopatologice și manifestări clinice variate.

Malabsorbția poate fi globală sau selectivă.

NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

Procesul digestiei și absorbției intestinale cuprinde 3 faze (12): faza luminală, faza mucozală și faza de transport venos și limfatic.

1) FAZA (INTRA) LUMINALĂ

- glucidele, proteinele și lipidele din dietă sunt hidrolizate și solubilizate prin secreția salivară, gastrică, intestinală, pancreatică și biliară;
- fierul se absoarbe sub formă de ion feros în intestinul subțire;
- B12 necesită un cofactor esențial pentru absorbție – factor intrinsec gastric.

2) FAZA MUCOZALĂ (DE ABSORBȚIE ENTEROCITARĂ)

- hidrații de carbon și proteinele sunt hidrolizate în „marginea în perie” enterocitară;
- are loc transportul epitelial al monozaharidelor, aminoacizilor, peptidelor, acizilor grași și monogliceridelor;
- formarea de chilomicroni din colesterol și trigliceride în enterocit.

3) FAZA DE TRANSPORT LIMFATIC ȘI VENOS

- nutrimentele absorbite transepitelial intră în sistemul vascular și limfatic, apoi sunt transportate către organele de stocaj sau metabolism.

CLASIFICARE FIZIOPATOLOGICĂ A MALABSORBȚIEI

1) FAZA LUMINALĂ
HIDROLIZA DEFICITARĂ A NUTRIMENTELOR (P, L, HC)

Hidroliza deficitară a nutrimentelor (proteine, lipide, hidrați de carbon) poate apare în insuficiența pancreatică exocrină din pancreatita cronică, cancerul de pancreas, sindromul Zollinger-Ellison sau în rezecțiile gastrice.

1. Hidroliza deficitară a lipidelor

Lipoliza este inițiată în stomac de către lipaza gastrică și continuată de lipaza și co-lipaza pancreatică în duoden. Afecțiunile care reduc secreția de lipază și co-lipază pancreatică determină maldigestia lipidelor. Activitatea lipazei este pH-dependentă, o scădere a pH-ului intraluminal (de exemplu în sindromul Zollinger-Ellison) inhibă lipoliza. Rezecția gastrică poate afecta lipoliza prin lipsa stimulului pentru secreția pancreatică sau asincronismul mixării chimului gastric cu secreția pancreatică.

Simptomele ce pot să apară sunt steatoree, diaree, manifestări ale deficitului de vitamine liposolubile (tetanie, sindrom hemoragipar).

2. Hidroliza deficitară a proteinelor

Hidroliza proteinelor începe în stomac în prezența pepsinei, depinde de pH și de golirea gastrică, continuă în duoden sub influența proteazelor pancreatice. Rar apare malabsorbție după gastrectomie sau aclorhidrie. Cel mai important rol în malabsorbția proteinelor îl joacă secreția inadecvată de proteaze pancreatice.

Simptomele ce pot să apară sunt: scăderea ponderală, diminuarea masei musculare, edeme hipoproteice.

3. Hidroliza deficitară a glucidelor

Amilaza salivară inițiază hidroliza glucidelor la nivelul cavității bucale, apoi este continuată de amilaza pancreatică în duoden. Amilaza pancreatică este conservată chiar și în insuficiența pancreatică exocrină severă. Malabsorbția carbohidraților apare în cazul tranzitului intestinal rapid (hipertiroidie, anastomoze chirurgicale) datorită timpului insuficient de contact enzime-substrat glucidic. Hidrații de carbon nedigerați sunt supuși fermentării sub influența bacteriilor colonice rezultând acizi grași cu lanț scurt, apă si CO2.

Simptomele datorate malabsorbției glucidelor pot fi: meteorism abdominal, flatulență, borborigme, diaree apoasă.

DEFICIT DE MICELIZARE A LIPIDELOR

Sărurile biliare sunt esențiale în formarea miceliilor mixte necesare absorbției lipidelor. Deficitul sărurilor biliare apare în afectarea sintezei, excreției, acțiunii intraluminale sau circuitului entero-hepatic.

Afecțiunile parenchimatoase hepatice determină malabsorbția lipidelor prin scăderea sintezei sărurilor biliare.

Obstrucțiile biliare scad eliberarea sărurilor biliare în duoden cu malabsorbția lipidelor.

În lumenul intestinal, activitatea sărurilor biliare poate fi interferată prin:

- deconjugare și dehidroxilare (sindromul de poluare bacteriană al intestinului subțire);
- precipitarea sărurilor biliare la pH acid (sindromul Zollinger-Ellison) sau în prezența unor medicamente (neomicina, colestiramina);
- mixarea asincronă a sărurilor biliare cu chimul intestinal (în rezecția gastrică);
- întreruperea circuitului entero-hepatic al sărurilor biliare prin afectarea ileonului terminal (rezecție chirurgicală, boală Crohn, TBC intestinal).

Tabloul clinic constă în: diaree, steatoree, semne și simptome de deficit al vitaminelor liposolubile (tetanie, sindrom hemoragipar, dureri sau fracturi osoase).

SCĂDEREA DISPONIBILITĂȚII PENTRU ABSORBȚIE A NUTRIMENTELOR ȘI CO-FACTORILOR

Unele nutrimente necesită forme biologic active pentru absorbție.

Fierul se absoarbe ca ion feros, disponibilitatea sa depinde de pH-ul gastric.

Factorul intrinsec gastric secretat de celula parietală gastrică, este co-factor pentru absorbția vitaminei B12. Deficitul de vitamina B12 poate fi: congenital (boala Imerslund-Grasbeck), dobândit prin gastrectomie sau prezența autoanticorpilor anticelulă parietală sau anti- factor intrinsec în anemia pernicioasă.

Poluarea bacteriană sau infestarea parazitară cu ***Diphilobotrum latum*** fac vitamina B12 indisponibilă pentru absorbție.

Fitații din dietă în exces leagă fierul, oxalații și acizii grași cu lanț lung leagă calciul.

2) FAZA MUCOZALĂ (DE ABSORBȚIE)

Cauze de malabsorbție a nutrimentelor pot fi: rezecții intestinale extinse și afecțiuni difuze ale mucoasei intestinului subțire(boala celiacă, diaree tropicală, sprue colagenic, boala Crohn, enterita radică, boala Whipple, enterite bacteriene și parazitare, enteropatia HIV, amiloidoza, sarcoidoza, mastocitoza, gastroenterita eozinofilică). În aceste situații se produce o malabsorbție globală.

Mecanismul malabsorbției este multifactorial: alterarea tranzitului intestinal, reducerea secreției pancreatice și biliare prin scăderea secreției de colecistochinină și secretină, alterarea activității dizaharidazice din marginea în perie, alterarea procesării intracelulare a lipidelor și proteinelor.

În cadrul tulburărilor malabsorbtive în faza mucozală sunt identificate câteva tipuri de anomalii enterocitare:

1. Hidroliza deficitară la nivelul marginii in perie enterocitare

Produșii de digestie finală ai carbohidraților (di și oligozaharide) nu pot traversa bariera epitelială, ei necesită hidroliza finală la monozaharide prin intermediul unor enzime din „marginea în perie" enterocitară. Activitatea ineficientă a hidrolazelor face ca hidrații de carbon incomplet digerați și non-absorbabili să ajungă în colon unde se metabolizeză sub influența bacteriilor colonice în acizi grași cu lanț scurt, CO2 și apă, determinând diaree osmotică. Clinic apare meteorism abdominal, flatulență, borborisme și diaree apoasă.

Un exemplu de deficit al hidrolazelor din „marginea în perie" este: deficitul de lactază (enzima ce metabolizează lactoza în monozaharidele componente galactoză și glucoză). Deficitul de lactază poate fi :

- **dobândit** (odată cu înaintarea în vârstă)- enzima are rol important în digestia laptelui în copilărie; nivelul enzimei scade cu înaintarea în vârstă; nivelul deficienței depinde de capacitatea colonului de a utiliza acizii grași cu lanț scurt rezultați din fermentarea bacteriană a lactozei;
- **secundar** – ascociat cu afecțiuni mucozale intestinale(gastroenterite acute, boala celiacă, boala Crohn, enteropatia SIDA, enterita radică);
- **congenital** – determinată autozomal recesiv; se caracterizează prin apariția unei diarei apoase profuze la primul prânz cu lapte, astfel noul născut nu ia în greutate, simptomele se remit la dieta fără lactoză.

Un alt deficit este cel de sucrază-izomaltază – ce apare la alimente îndulcite cu sucroză sau zahăr din trestie de zahăr.

Deficitul de trehalază – determină diaree după ingestia de trehaloză (dizaharid din ciuperci).

2. Transportul și procesarea deficitară a nutrimentelor la nivelul enterocitului

Anomalii genetice ale transportului și procesării enterocitare determină malabsorbție selectivă a nutrimentelor în cadrul unor sindroame ereditare rare. Anomalii genetice ale transportorului de aminoacizi – nu apar deficite nutriționale deoarece ei se absorb și ca di și oligopeptide.

Abetalipoproteinemia-transmisă autozomal recesiv, se caracterizează prin deficitul de sinteză al apoproteinei B, componentă a sistemului microzomal ce transferă esteri de colesterol și trigliceride prin membrana celulară. Variante ale acestei afecțiuni sunt: hipolipoproteinemia familială și boala de retenție a chilomicronilor. Clinic aceste boli se manifestă prin:diaree, steatoree, manifestări date de malabsorbția vitaminelor liposolubile.

3) FAZA DE TRANSPORT LIMFATIC ȘI VENOS

Obstrucția limfatică determină malabsorbția chilomicronilor și lipoproteinelor - cu manifestări clinice caracteristice malabsorbției lipidelor (diaree, steatoree, deficit de vitamine liposolubile), proteine (edeme hipoproteice, emaciere, hipotonie, hipotrofie musculară) și ascită chiloasă.

Limfangiectazia intestinală primitivă se caracterizează prin: ducte limfatice dilatate care se rup și elimină conținutul în lumenul intestinal cu malabsorbția lipidelor sau în peritoneu (ascită chiloasă).

Limfangiectazii intestinale secundare asociate cu neoplazii, limfoame, TBC ce determină obstrucția stațiilor ganglionare aferente cisternei chiloase sau ductului limfatic toracic.

Insuficiența vasculară intestinală determinată de ateroscleroză sau afecțiuni inflamatorii intestinale determină un sindrom de malabsorbție globală, pentru că și absobția și transportul nutrimentelor depind de fluxul sanguin.

MANIFESTĂRI CLINICE

Principalele manifestări clinice ce caracterizează sindromul de malabsorbție sunt:
- diareea;
- meteorismul abdominal;
- flatulența;
- borborigmele;
- durere abdominală;
- modificările de apetit (anorexie sau hiperfagie);
- scăderea ponderală;
- manifestările extraintestinale – consecința absorbției deficitare a nutrimentelor.

ANAMNEZA poate releva:

- intervenții chirurgicale (rezecție intestinală, gastrică) – sugerează sindromul de intestin scurt sau poluare bacteriană;
- istoric de ulcere gastrice și duodenale multiple, refractare la tratament sau recidivante sugestive pentru sindrom Zollinger-Ellison;
- istoric de diaree cronică din copilărie, deficit staturo-ponderal sau anemie pot fi sugestive pentru enteropatie glutenică;
- istoric familial de boală Crohn sau enteropatie glutenică pot sugera aceste afecțiuni;
- istoric de iradiere abdomino-pelvină (interval de luni-ani) sugestiv pentru enterita radică;
- anamneza în legatură cu ingestia de medicamente ce determină malabsorbție cum ar fi: laxative, colchicină, neomicină;
- istoric de consum cronic de etanol-sugestiv pentru pancreatită cronică, neoplasm pancreatic,afecțiuni hepatice cronice;
- comportament homosexual-infecții sau infestări cu HIV, Giardia, Cryptosporidum, Mycoplasma;
- călătorii în arii endemice sugestiv pentru infestări parazitare – Giardia; arii tropicale – diaree tropicală;
- istoric de diabet zaharat sau hipertiroidie sugerează malabsorbție secundară.

SIMPTOME INTESTINALE

Diareea

Scaunele din sindromul de malabsorbție sever sunt numeroase (3-10/24ore), voluminoase (peste 400-500g), decolorate, au miros rânced, plutesc în vasul de toaletă.

Atunci când malabsorbția lipidelor este severă, scaunul steatoreic este chitos, mat, decolorat, aderent, uneori lucios.

În situația în care malabsorbția carbohidraților este dominantă, diareea este explozivă, apoasă, asociată cu meteorism, flatulență, eritem perianal datorită pH-ului acid al materiilor fecale. Faptul este obiectivat de scaunul care apare la 30-90 min după un prânz bogat în glucide.

Dacă substratul principal este malabsorbția sărurilor biliare și acizilor grași diareea apoasă apare prin efectul secretor al acestor produși la nivelul colonului.

Durerea abdominală

Durerea abdominală caracterizează pancreatita cronică, ischemia mezenterică, stenozele digestive.

- durerea din pancreatita cronică este o durere abdominală cu localizare epigastrică sau supraombilicală cu iradiere dorsală, apare postprandial la 30-40 min. sau nocturn, trezește pacientul din somn, se ameliorează în poziție antalgică, la antispastice sau căldură locală;
- durerea din boala Crohn, enterita radică sau limfomul intestinal- are caracter colicativ, este postprandială, însoțită de distensie abdominală, greață, borborisme;
- durerea din ischemia mezenterică cronică (angor abdominal) este o durere abdominală paroxistică ce apare postprandial(la 10-15min), localizată periombilical, durează câteva ore, se însoțeste de meteorism abdominal, grețuri și vărsaturi. Pacientul își restrânge aportul alimentar, cu scăderea în greutate;
- durerea din ischemia mezenterică acută, este o durere cu debut brusc, caracter colicativ și localizare periombilicală. În 4-8 ore durerea devine permanentă și difuză. Apar vărsaturi bilioase apoi fecaloide, febră și diaree sanguinolentă.

Distensia abdominală, flatulența, borborigmele

Apar la 30-90min după ingestia de carbohidrați, sunt urmate de diaree apoasă. Ele denotă malabsorbția carbohidraților și deficit de dizaharidaze din marginea în perie intestinală. Pot apare și în sindromul de poluare bacteriană (prin deconjugare acizi biliari, hidroxilare acizi grași și exces de acizi organici datorate acțiunii bacteriilor intestinale).

SIMPTOME EXTRAINTESTINALE

Scăderea ponderală – severă în 10-30% din cazuri poate fi datorată: anorexiei (din limfom, neoplazie, Crohn), reducerii aportului caloric, malabsorbției protein-calorice. Hiperfagia se asociază cu pancreatita cronică, boala celiacă, rezecții intestinale.

Retardul staturo-ponderal, infantilismul genital, hipoplazia dentară – pot să apară la copiii cu boală celiacă.

Manifestările clinice ale anemiei pot fi: astenie, fatigabilitate, dispnee, angor. Ele se asociază cu malabsorbția fierului, folaților, vitaminei B12.

Durerile și crampele musculare, crizele de tetanie se datorează malabsorbției calciului și magneziului.

Durerile osoase – sunt datorate malabsorbției vitaminei D.

SEMNE CLINICE INTESTINALE ȘI EXTRAINTESTINALE

Examenul clinic poate releva consecințele unei malabsorbții severe: cașexie, paloare, adinamie, pierderea maselor musculare și a țesutului adipos subcutanat, modificări ale fanerelor. În practica modernă sunt rar întâlnite. Putem întâlni semne:

Tegumentare și mucoase:

- tegumentele pot fi subțiri, atrofice, fără elasticitate;
- echimoze, peteșii – aparute prin deficit de vitamina K;
- hiperkeratoza – prin deficit de vitamina A;
- koilonichie, paloare, limba depapilată – prin deficit sever de fier;
- hiperpigmentare cutanată – apare în: boala Whipple; malabsobție îndelungată;
- dermatita herpetiformă – apariția de vezicule pruriginoase pe fețele de extensie (coate, genunchi, fese, umeri). Apare în boala celiacă;
- eritem nodos-prezent în boala Crohn;
- aspect de sclerodermie – apare în: sindomul de poluare bacteriană; stază intestinală;
- hipocratismul digital – relevă malabsorbție severă;
- koilonchia – datorată malabsorbției fierului;
- leuconichia – datorată hipoalbuminemiei;
- glosita acută – datorată deficitului de B12, B6, acid folic;
- ulcerații aftoide – apar în boala Behcet, Crohn, boala celiacă;
- macroglosia – apare în amiloidoza sistemică;
- hipoplazie dentară – apare în enteropatia glutenică juvenilă;
- edeme periferice – datorate hipoalbuminemiei;
- ascita – datorată hipoalbuminemiei;
- icter – apare în afecțiuni hepatice sau biliare cu malabsorbție;
- spasm carpo-pedal, semnul Chvostek, semnul Trousseau – apar în deficit de calciu, magneziu.

Examenul fizic al abdomenului relevă:

- distensia gazoasă ce poate să apară în boala celiacă;
- mase abdominale palpabile prezente uneori în: boala Crohn, limfom, neoplazii;
- ascită;
- hepatosplenomegalie (în amiloidoza, limfom);
- zgomote intestinale accentuate (tranzit rapid) sau rare declanșate de palpare (în stenoze, pseudoobstrucție).

DIAGNOSTICUL SINDROMULUI DE MALABSORBȚIE

Diagnosticul sindromului de malabsorbție se bazează pe:

- anamneză și examen clinic;
- teste sanguine screening ce relevă consecințele malabsorbției;
- teste ce confirmă malabsorbția izolată sau globală;
- teste morfologice pentru diagnostic etiologic.

TESTE SANGUINE SCREENING

- teste hematologice-HLG; frotiu de sânge periferic (relevă macrocitoză în malabsorbția acidului folic și vitaminei B12 – postgastrectomie, anemie pernicioasă, sindromul de poluare bacteriană; microcitoză în malabsorbția fierului din enteropatia glutenică); sideremie; dozare plasmatică B12, acid folic, puncția biopsie de maduvă osoasă (se apreciază tipul de eritropoieză și depozitele medulare de fier; prezența corpilor Howell-Jolly indică atrofie splenică în enteropatia glutenică).
- teste biochimice – decelează profilul nutrițional al pacientului: albumina; Ca, vitamina D; Mg; vitamina K; vitamina A; Zn.

TESTE SEROLOGICE

- imunoglobuline serice: deficitul de IgA apare în boala celiacă, parazitoze;
- anticorpi anti-HIV și limfocite CD4 (HIV);
- anticorpi anti-gliadină, anti-endomisium (prezenți în enteropatia glutenică);
- funcție tiroidiană-evaluare în suspiiciunea de hipertiroidie;
- teste inflamatorii nespecifice – VSH,CRP, orosomucoid.

TESTE CARE CONFIRMĂ MALABSORBȚIA

MALABSORBȚIA LIPIDELOR

Absorbția lipidelor este un proces complex ce implică acțiunea secreției pancreatice, a sărurilor biliare și a mucoasei intestinale. Determinarea pierderilor fecale de grăsimi este considerată un indicator global al proceselor de digestie și absorbție intestinală, reprezentând metoda clasică de documentare a malabsorbției. Scaunul ce conține lipide malabsorbite (scaunul steatoreic) are aspect chitos, mat, decolorat, aderent; plutește în vas; uneori este uleios. Normal în scaun se elimină sub 6g lipide/24 ore, chiar în condițiile unei diete bogate în lipide.

Pentru determinarea grăsimilor fecale se utilizează testele:

1. Metoda cantitativă van der Kramer – grăsimile fecale sunt calculate prin titrare cu hidroxid de sodiu a acizilor grași echivalenți. Steatoreea reprezintă excreția a peste 6 g grăsimi în fecale/24 ore.
2. Metoda calitativă (testul Sudan) – are sensibilitate și specificitate mai redusă, se utilizează în steatoreea moderată și severă. Eșantionul de fecale este pus în contact, la cald, cu acid acetic glacial și colorant Sudan. Acidul acetic și căldura hidrolizează grăsimile la acizi grași liberi ce se colorează cu Sudan III în roșu.
3. Testul respirator cu C14 –trioleină-constă în administrarea de C14-glicerol-trioleat și măsurarea $^{14}CO_2$ expirat timp de 6 ore după administrare. Trioleina este un triglicerid hidrolizat de lipaza pancreatică, din metabolismul său ia nastere CO2 care se elimină respirator.

MALABSORBȚIA CARBOHIDRAȚILOR

Malabsorbția hidraților de carbon poate fi întâlnită ca rezultat al deficitului enzimatic congenital sau dobândit al dizaharidazelor (malabsorbție izolată) sau în cadrul malabsorbției globale a nutrimentelor.

Teste de toleranță orală (la lactoză, sucroză-izomaltoză, trehaloză, glucoză-galactoză) – au sensibilitate redusă în diagnosticul malabsorbției hidraților de carbon.

Testul la d-xiloză – util în evaluarea capacității de absorbție a intestinului proximal. D-xiloza este o pentoză absorbită în intestinul proximal prin difuzie pasivă și facilitată. Numai o mică parte din d-xiloza absorbită se metabolizează, cea mai mare parte este excretată urinar. Testul constă în administrarea a 5g d-xiloză oral și măsurarea excreției urinare timp de 5 ore. Excreția urinară a mai puțin de 1,3 g în 5 ore denotă malabsorbția intestinală.

Testul respirator lactoză-hidrogen – decelează malabsorbția lactozei. Se determină hidrogenul în aerul expirat (bazal), se administrează 50g soluție de lactoză și se măsoară hidrogenul în aerul expirat la 30, 60, 90 și 120min. O creștere a hidrogenului în aerul expirat de peste 20ppm sugerează malabsorbția lactozei.

MALABSORBȚIA PROTEINELOR

Testele destinate evaluării malabsorbției proteinelor sunt dificil de aplicat în practică, fiind rezervate cercetării clinice.

Afecțiunile intestinale determină rar hipoproteinemie, cele mai cunoscute condiții fiind:enteropatia cu pierdere de proteine și catabolismul proteinelor din dietă la pacienții cu sindrom de poluare bacteriană.

ALTE TESTE

- Testul Schilling – evaluează malabsorbția vitaminei B12 (deficit de factor intrinsec, deficitul proteolizei pancreatice, consumul bacterian al vitaminei B12, afectarea receptorilor specifici).

Teste pentru absorbția acizilor biliari:
- Testul respirator cu acid ^{14}C-glicocolic – util în diagnosticul malabsorbției sărurilor biliare prin afecțiuni sau rezecții ileale și în diagnosticul sindromului de poluare bacteriană;
- Testul cu acid taurocolic marcat cu 75Se (SeHCAT) – se administrează compusul oral și pacientul este supus unor scintigrafii seriate pentru a măsura retenția radioactivității biliare. La pacienții cu malabsorbție de acizi biliari retenția de SeHCAT este sub 5%.
- Testul terapeutic cu agenți chelatori ai sărurilor biliare – pacienții a căror diaree nu este controlată după 3 zile de tratament cu cholestiramină în doze mari, este improbabil să prezinte malabsorbția acizilor biliari;

Teste pentru diagnosticul sindromului de poluare bacteriană:
- Cultura bacteriană directă cantitativă a aspiratului intestinal – este testul de referință pentru sindromul de poluare bacteriană. O concentrație bacteriană mai mare de 100000 bacterii/ml în aspiratul jejunal are valoare diagnostică pentru sindromul de poluare bacteriană.
- Testul respirator cu 14C-d-xiloză-are la bază proprietatea bacteriilor aerobe Gram negative de a metaboliza 14C-d-xiloza cu eliberare de 14CO2 în aerul expirat. Radioactivitatea este măsurată după administrarea 1g de 14C-d-xiloză. La subiecții sănătoși se înregistrează un vârf al radioactivității la 60 min de la administrare.
- Testul respirator cu acid 14C-glicocolic – testul are la bază proprietatea bacteriilor de a deconjuga sărurile biliare. Din metabolismul bacterian al 14C-colilglicinei rezultă 14CO2 care se elimină în aerul expirat. Testul se consideră

anormal dacă mai mult de 4,5% din radioactivitatea administrată se elimină prin aerul expirat în primele 6 ore.

- Testul respirator glucoză-hidrogen-are la bază fermentarea bacteriană a unui substrat glucidic. După administrarea de 50g glucoză per os se măsoară hidrogenul expirat la 30, 60, 90 și 120 minute. Diagnosticul se confirmă dacă hidrogenul în aerul expirat crește cu peste 20ppm.
- Teste de permeabilitate intestinală utilizează diferite molecule: lactuloză, manitol, celobioza, PEG. Au specificitate redusă și disponibilitate limitată.

Teste pentru diagnosticul insuficienței pancreatice exocrine:

- analiza directă cantitativă a secreției pancreatice obținută prin aspirație duodenală – este de fapt evaluarea secreției exocrine pancreatice după stimulare directă cu secretină-pancreozimină (se analizează secreția de bicarbonat, tripsina, lipaza, amilaza și co-lipaza); după stimulare indirectă (prânz Lundh) se măsoară activitatea proteolitică a aspiratului.
- analiza indirectă a secreției pancreatice prin teste non-invazive – testul cu bentiromide – se măsoară indirect activitatea chemotripsinei pancreatice. Substratul oral este 500mg de acid N-benzoil-L-tirozil para-aminobenzoic (NBT-PABA) scindat de chemotripsina pancreatică, va elibera PABA, absorbit și conjugat în ficat și excretat renal. Dacă sub 33% din substrat este excretat renal în primele 6 ore testul este considerat pozitiv.

TESTE MORFOLOGICE

EXAMENUL RADIOLOGIC AL INTESTINULUI SUBȚIRE: enteroclisma sau examenul Pansdorf. Sunt utile în identificarea cauzelor și extensiei afecțiunilor ce determină malabsorbție. Prezența ulcerațiilor aftoide și aspectul de ,,piatră de pavaj”, prezența stenozelor, fistulelor, distribuția segmentară a leziunilor ridică suspiciunea de boală Crohn.

Pacienții cu enterită radică prezintă radiologic anse ileale angulate, imobile, fixate în pelvis, cu pliuri îngroșate, ulcerate și stenoze. Limfomul intestinal se caracterizează prin îngroșarea pliurilor mucoasei,stenoze sau mase lezionale. Aspectul nodular al mucoasei sugerează hiperplazia limfoidă nodulară ce acompaniază forme variabile de imunodeficiență.

Unii pacienți cu sindrom de malabsorbție prezintă la examenul radiologic intestinal modificări minore sau nespecifice (dilatarea anselor, relief mucosal îngroșat, fragmentarea coloanei baritate).

BIOPSIE MUCOZALĂ ȘI EXAMENUL HISTOPATOLOGIC

Biopsia mucozală și examenul histopatologic reprezintă cheia diagnosticului în numeroase afecțiuni mucozale caracterizate prin malabsorbție.

Unele afecțiuni mucozale sunt difuze (boala celiacă, sprue tropical, boala Whipple, abetalipoproteinemia) și altele focale (boala Crohn, limfangiectazia intestinală idiopatică).

Biopsia mucozală se efectueaza în cursul endoscopiei digestive superioare cât mai distal, din D2; dacă se poate din leziuni (ulcerații aftoide-boala Crohn, leziuni punctiforme albicioase-limfangiectazia idiopatică).

Endoscopia digestivă superioară poate facilita recunoașterea bolii celiace vizualizând ștergerea pliurilor mucozale în duodenul descendent.

Principalele caracteristici histologice ale afecțiunilor mucozale care determină malabsorbție. (după Wright, tabel 1)

TABEL 1

AFECȚIUNEA	TRĂSĂTURI MORFOLOGICE	PATTERN DE DISTRIBUȚIE
Boala celiacă	- atrofie vilozitară, alungirea criptelor glandulare - infiltrarea epiteliului cu limfocite intraepiteliale - infiltrat inflamator în lamina propria (limfocite, plasmocite)	difuz proximal
Sprue tropical	- scurtarea vilozităților - infiltrat inflamator limfo-plasmocitar în lamina propria	difuz proximal
Boala Crohn	- inflamație cronică transmurală - granulom non-cazeos de tip sarcoid	- leziuni segmentare/focale - afectare ileon terminal preferențial
Boala Whipple	- infiltrarea laminei propria cu macrofage spumoase PAS-pozitive - prezența în macrofage a bacililor gram pozitivi (Tropheryma whippelii)	difuz
Limfomul primitiv intestinal	- aplatizarea vilozităților intestinale - infiltrare lamina propria cu limfocite/ histiocite atipice (infiltrate monomorfe)	difuz
Amiloidoza	- depozite de amiloid în pereții vaselor și tunica musculară	difuz
Sprue colagenic	- depozite subepiteliale de colagen	difuz
Abetalipoproteinemia	- celule epiteliale vacuolare, încărcate cu lipide, talia vilozităților normală	difuz
Enterita radică	- atrofie vilozitară, inflamație, ulcerații, fibroză	focal/segmentar
Limfangiectazia idiopatică	- limfatice dilatate în lamina propria	focal/segmentar
Hipogamaglobulinemia	- atrofie vilozitară - rare plasmocite în lamina propria	focal/segmentar
Gastroenterita eozinofilică	- infiltrat eozinofilic în peretele intestinal	focal/segmentar
Giardiaza	- variate grade de aplatizare vilozitară; prezența trofozoiților	focal/segmentar
Infecții cu germeni oportuniști	- microorganisme vizibile; macrofage PAS-pozitive	focal/segmentar

INVESTIGAȚII IMAGISTICE: ecografia abdominală, CT, ERCP, RMN- utile în diagnosticul pancreatitei cronice și a cancerului de pancreas.

TRATAMENTUL SINDROMULUI DE MALABSORBȚIE

1. TRATAMENTUL AFECȚIUNII CAUZALE

În măsura în care este posibil se instituie tratament specific etiopatogenetic concomitent cu corecțiile nutriționale.

TABEL 2

Afecțiunea cauzală	Tratament specific
Insuficiența pancreatică exocrină	enzime pancreatice
Enteropatia glutenică	dieta fără gluten
Sprue tropical	antibiotice
Sindrom de poluare bacteriană	antibiotice
Boala Crohn	corticoizi, imunosupresie, 5-ASA etc.
Sindrom Zollinger-Elisson	tratament antisecretor; exereza tumorii
Tumori endocrine pancreatice	exereza tumorii

2. CORECȚIA DEFICITELOR NUTRIȚIONALE ȘI TRATAMENT SIMPTOMATIC

Anemia și deficitele de vitamine, minerale și oligoelemente beneficiază de suplimente orale sau parenterale.

Restricția temporară de lactoză din dietă în deficitele secundare de lactază determină ameliorarea manifestărilor clinice la pacienții cu aceste deficiențe.

Dacă scăderea ponderală este marcată și deficitele nutriționale sunt complexe se instituie o dietă hiperproteică, hipolipidică. Se utilizează trigliceride cu lanț mediu (cu 6-12 atomi de C) care sunt utilizate pentru substituția lipidelor la pacienții cu malabsorbție, ele fiind ușor hidrolizate de lipaza pancreatică, nu necesită micelizare pentru absorbție, și în plus transportul pe calea venei porte le face utile la pacienții cu obstrucție limfatică.

Pacienții cu rezecții limitate ale ileonului terminal (sub 100cm) prezintă diaree prin malabsorbția acizilor biliari, beneficiază de Cholestyramine (chelator al sărurilor biliare) 4-8g x 3/zi, înainte de mese.

Pacienții cu rezecții ileale extinse malabsorbția sărurilor acizilor biliari determină malabsorbția lipidelor cu steatoree, beneficiază de restricția lipidelor din dietă și utilizarea de trigliceride cu lanț mediu, se adaugă vitamine liposolubile și calciu.

Diareea se tratează cu simptomatice: loperamide (Imodium) 2mg după fiecare scaun neformat.

AFECȚIUNI SPECIFICE CARE DETERMINĂ MALABSORBȚIE

DEFICITUL DE LACTAZĂ

Deficitul de lactază este cea mai frecventă deficiență de hidrolaze din marginea, „în perie”enterocitară.

Enzima are nivel maxim la naștere, ea are rol esențial în digestia laptelui. Ea poate scade ulterior și populația adultă poate prezenta un deficit dobândit al enzimei.

Deficitul secundar de lactază este întâlnit în afecțiuni difuze ale mucoasei intestinale, care scad activitatea hidrolazelor din marginea ,,in perie” (boala celiacă, sprue tropical, boala Crohn, gastroenterite acute, etilism cronic, enterita radică, enteropatia SIDA) și după rezecții intestinale extinse. Vindecarea afecțiunii este urmată de revenirea lentă a activității lactazei. Deficitul congenital de lactază este rar, se transmite autozomal recesiv.

Manifestările clinice sunt: meteorism, crampe abdominale, borborigme, scaune apoase explozive, acide care apar la 1-2 ore după consumul de lactoză.

Diagnosticul constă în excluderea lactozei din dieta timp de 5-7 zile și dispariția manifestărilor clinice. Utile în diagnostic sunt: determinarea pH-ului fecal, testul respirator lactoza/hidrogen sau testul de toleranță orală la lactoză.

Terapia constă în instituirea dietei hipo-lactozice. Pacienții cu deficiență de lactază tolerează mici cantități de lactoză în dietă. Ei tolerează bine iaurtul, datorită faptului că este o formulă pre-fermentată. Se recomandă excluderea din dietă a produselor: laptele dulce, înghețate, deserturi, sosuri cu lapte, smântână, frișcă, ciocolată cu lapte, brânzeturi, șerbet. Această dietă limitează aportul de calciu, de aceea se suplimentează dieta cu preparate de calciu. Se utilizează preparate de lapte pre-hidrolizat. Există tablete de Lactrase sau Lact-Aid ce se pot dizolva în lapte la momentul consumului.

SINDROMUL DE MALABSORBȚIE LA VÂRSTNICI

Funcția de digestie și absorbție intestinală se conservă pană la cca 80 ani. Procesele influențate de vârstă sunt hidroliza enzimatică a lactozei și absorbția calciului.

Cauzele malabsorbției la vârstnici sunt:

- aport deficitar datorat: edentației, afecțiunilor asociate (neoplazii), apetit modificat;
- sindromul de poluare bacteriană produs prin: hipoclorhidrie, hipomotilitate intestinală, pseudoobstrucție intestinală (neuropatie diabetică, afecțiuni neurologice), diverticuli intestinali;
- deficit dobândit de lactază;
- insuficiența pancreatică exocrină;
- boala celiacă latentă;
- chirurgie gastrică.

MALABSORBȚIA ÎN AFECȚIUNILE PANCREATICE

Insuficiența pancreatică exocrină determină malabsorbția severă a lipidelor, excreția de lipide fecale depășind 25g/24 ore. Malabsorbția proteinelor, vitaminei B12, vitaminelor liposolubile sunt frecvent întâlnite.

Manifestările clinice sunt: diaree cu steatoree, hipotrofie musculară, emaciere, edeme hipoproteice, anemie megaloblatică, tetanie, dureri osoase și manifestările bolii de bază.

Diagnosticul se stabilește prin teste directe și indirecte ale funcției pancreatice.

Bolile pancreatice ce determină malabsorbție sunt: pancreatita cronică etanolică, neoplasmul pancreatic, fibroza chistică și rezecțiile pancreatice.

Bibliografie selectivă

A.E.R. Thomson, E.A. Shaffer, *First Principles of Gastroenterology*, Chapter 7, Sect. 9 – *Maldigestion and Malabsorption: The Malassimilation Syndromes*, W.S. Saunders, 2004.

Bragelmann R. et al, *Nutrient malassimilation following total gastrectomy*, Scand. J. Gastroenterol 31 (suppl 218): 26, 1996.

Cristoph Hogenauer, Heintz F. Hammer, *Maldigestion and malabsorbtion*, în Feldman S., Freidman L.S., Brandt L.J. eds – Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Philadelphia W.B. Saunders Co., 2003, 1751-1776.

Guyton A.C., Hall J.E., *Digestion and absorbtion in the gastrointestinal tract*, in Textbook of Medical Physiology, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1996; 833-844.

H. Cohen et al, *Heterogeneity of gastric histology and function in food cobalamin malabsorption: absence of atrophic gastritis and achlorhydria in some patients with severe malabsorption*, Gut nov. 2000; 47: 638-645.

Henry J. Binder, *Causes of Chronic Diarrhea*, The New Engl. J. of Med, jul. 2006, nr. 3, vol. 355: 236-239.

I. Aimone-Gastin, H. Pierson et al, *Prospective evaluation of protein bound vitamina B12 (cobalamin) malabsorption in the elderly usind trout flesh labeled in vivo with 57Co-cobalamin*, Gut, oct. 1997; 41: 475-479.

J. Keller, P. Layer, *Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease*, Gut 2005; 54: 1-28.

Kalser M.H., *Malabsorbtion Syndromes. Clinical featurea and evaluation*, în Haubrich WS Schaffner F., Berk J.E., eds Bockus Gastroenterology, Philadelphia, W.B. Saunders, 1995, 996-999.

L. Gheorghe, C. Gheorghe, *Vademecum în gastroenterologie*, ed. Nemira, 2002.

Lovat L.B., Pepys M.B. et al, *Amyloid and the gut*, Dig Dis15, 155, 1997.

M. Fracchia, S. Pellegrino et al, *Biliary lipid composition in idiopathic bile acid malabsorption*, Gut, dec. 1998; 43: 812-816.

CAPITOLUL IX

BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE
– BOALA CROHN ȘI RECTOCOLITA ULCEROHEMORAGICĂ –

Dr. Cosmina Vlăduț, Dr. Ruxandra Opriță

1. Definiție

Bolile inflamatorii intestinale (boala Crohn și rectocolita ulcero-hemoragică) sunt afecțiuni inflamatorii ale tractului gastro-intestinal de etiologie neprecizată. Diagnosticul lor se face pe baza unor criterii clinico-biologice, endoscopice, histologice.

Boala Crohn reprezintă o afecțiune inflamatorie cronică nespecifică de etiologie necunoscută, caracterizată prin leziuni granulomatoase transmurale, cu distribuție discontinuă și care poate fi localizată la orice nivel al tubului digestiv, dar cu predominanță la nivelul ileonului terminal. Leziunile localizate la nivelul intestinului sunt asimetrice și segmentare, iar tendința la recurență după intervenția chirurgicală este frecventă. Boala Crohn poate fi însoțită de manifestări extradigestive.

RCUH reprezintă o afecțiune inflamatorie cronică nespecifică de etiologie necunoscută, caracterizată prin inflamație cu distribuție strict la nivelul mucoasei, care apare predominant la nivelul rectului, se poate răspândi mai departe în toate segmentele colonului, fără a afecta alte segmente ale tractului digestiv. Leziunile sunt continue, fără zone de mucoasă indemnă între leziuni. Intervenția chirurgicală este rar necesară și este curativă.

Caractere comune:
- inflamație cronică intestinală (la adolescenți și tineri adulți);
- evoluție prelungită, fluctuentă, de obicei în pusee, fără vindecare spontană;
- etiologie necunoscută.

Caractere diferite:
- aspectul histopatologic;
- formele clinice;
- localizarea, evoluția, numărul și severitatea puseelor de boală.

O altă entitate patologică este colita nedeterminată (10-15% din cazuri), afecțiune care, după aplicarea criteriilor clinico-biologice, endoscopice, histologice, nu poate fi încadrată într-una din cele două afecțiuni menționate anterior.

2. Epidemiologie

Aceste boli sunt rare, însă incidența lor e în creștere. Incidența RCUH este de 2-10 cazuri la 100000 de locuitori, iar a BC de 1-6 cazuri la 100000 de locuitori. În ultimii 10 ani incidența bolii Crohn a crescut, iar cea a RCUH a rămas constantă. Afecțiunile sunt mai frecvente la albi și evrei, mai rare la populația de culoare, mai frecvente în mediul urban decât în cel rural.

Zonele cu incidența și prevalența mai mare pentru aceste afecțiuni sunt zonele geografice înalt industrializate (NV Europei, America de Nord, Africa de Sud).

Debutul are două vârfuri de incidență în raport cu vârsta: între 15 și 30 și respectiv 60 și 70 de ani.

Este demonstrată agregarea familială a bolilor inflamatorii intestinale. Aproximativ 30% din pacienții cu boală inflamatorie intestinală au istoric familial pozitiv.

S-a studiat intervenția a diverși factori exogeni: fumatul, diverse obiceiuri dietetice (consumul de zahăuri rafinate, lipsa de crudități, vitamine și fibre din alimentație), anticoncepționalele.

3. Etiopatogenie

Etiopatogenia e legată de activarea dereglată a sistemului imunitar al mucoasei intestinale. Această dereglare e secundară inflamației intestinale, a cărei declanșare e multifactorială și depinde de factori genetici și de mediu

Factori genetici

Istoricul familial pozitiv la 10-30% din cazurile de boli inflamatorii colonice, incidența crescută a afecțiunilor la gemenii monozigoți sau heterozigoți (fenomen mai evident în BC decât în RCUH) sugerează implicarea factorilor genetici în dezvoltarea acestor afecțiuni.

S-au studiat diverse gene care par a fi implicate în susceptibilitatea la o boală inflamatorie intestinală: genele complexului major de histocompatibilitate HLA clasa a II-a DR și DQ (pe brațul lung al cromozumului 6), gene reglatoare ale expresiei complementului (pe cromozomii 6, 19), gene pentru lanțurile usoare sau grele ale imunoglobulinelor, gene care codifică TNF-alfa. O genă asociată cu susceptibilitatea pentru boala Crohn este gena NOD2, care codifică proteine implicate în apoptoză. Pacienții homozigoți pentru o anumita mutație la nivelul genei NOD2 au risc de a dezvolta BC de 20-40 ori mai mare decât populația martor.

În boala Crohn s-a detectat creșterea permeabilității epiteliului intestinal, având ca substrat un defect genetic. Astfel este facilitată permeația antigenelor luminale prin epiteliu în corion, urmată de activarea nespecifică a sistemului imun intestinal.

Factori de mediu

S-au emis diverse ipoteze asupra factorilor antigenici declanșatori (trigger) ai inflamației de la nivel intestinal:

- ipoteza răspunsului imun adecvat, dar ineficient și persistent la un patogen specific (Mycobacterium paratuberculosis, virusul rujeolic, Listeria monocytogenes), cu aplicabilitate în boala Crohn mai mult.
- ipoteza răspunsului imun anormal crescut și prelungit la antigene luminale ubicuitare (agenți microbieni nepatogeni, antigene alimentare). Acest răspuns inflamator cronic are la bază dezechilibrul între factorii pro și antiinflamatori, cu creșterea expresiei mediatorilor proinflamatori sau scăderea factorilor imunosupresori și antiinflamatori.
- ipoteza autoimună – pacientul dezvoltă un răspuns imunologic adecvat împotriva unor antigene luminale, care au însă o structură asemănătoare cu unele proteine epiteliale. Datorită acestei asemănări se declanșează atacul imun asupra proteinelor self epiteliale, cu distrucția celulelor epiteliale intestinale.

Cu toate aceste ipoteze etiopatogenice, natura exactă a triggerului inflamației rămâne controversată.

Factori imunologici

Inflamația mucoasei intestinale este rezultatul final al proceselor imunologice complexe declanșate la acest nivel de către antigen (fie el infecțios, alimentar sau self). Etapele prin care se trece sunt următoarele:

- preluarea și prelucrarea antigenului de către celulele prezentatoare de antigen (APC-macrofage sau enterocite);
- eliberarea citokinei-semnal IL-1 de către macrofagele activate, cu activarea limfocitelor T. (La persoanele sănătoase IL-1 induce la nivelul limfocitelor T toleranță imună);
- este necesar și un al doilea semnal, un co-semnal, pentru ca limfocitele T să declanșeze răspunsul imun;
- limfocitele T pot declanșa un răspuns imun mediat celular (limfocitele T helper 1, cu secreție predominant de IL-2 și IFN) sau un răspuns imun mediat umoral (limfocitele T helper 2, cu secreție predominant de IL-4, IL-5, IL-10). Profilul sintezei de citokine imunoreglatoare variază în cursul evoluției bolii Crohn, sugerând profilul Th 2 pentru inducerea bolii și Th 1 pentru cronicizare. Granulomul BC este asociat profilului de răspuns Th1. În RCUH inflamația e reglată de citokine imunoreglatoare, având tipul Th2 atipic caracterizat prin producția de TFG-α și IL-5, dar fără IL-4;
- macrofagele activate eliberează, pe lângă IL-1, și alte citokine proiflamatorii (TNF-α, IL-8);

- amplificarea răspunsului inflamator prin recrutarea leucocitelor din circulația sistemică la nivelul mucoasei intestinale (rol important al moleculelor de adeziune de pe suprafața celulelor endoteliale și epiteliale intestinale);
- eliberarea de mediatori pro-inflamatori nespecifici către celulele recrutate din circulație: tromboxani, prostaglandine, leucotriene, radicali liberi de oxigen, oxid nitric;
- există și o serie de mecanisme care încearcă să contrabalanseze agresiunile inflamatorii asupra mucoasei intestinale. Acești factori de apărare sunt reprezentați de: integritatea epiteliala, IgA secretorii, defensinele-proteine care lizează microorganismele, citokinele anti-inflamatorii IL-4, IL-10, IL-1RA;
- markerii imunologici de boală sunt anticorpii anti-citoplasmă neutrofilică (ANCA) prezenți la 60-80% din cazurile de RCUH și anticorpii anti-Sacharomyces cervisiae (ASCA) detectați la cca 60% din cazurile de boală Crohn. pANCA sunt prezenți în 88% din cazurile de colangită sclerozantă asociată unei boli inflamatorii colonice (în special RCUH).

4. Manifestări clinice

BOALA CROHN

Manifestările clinice în boala Crohn sunt intestinale, generale și extraintestinale.

Manifestările intestinale sunt diareea, durerea abdominală, leziunile perianale.

Diareea apare în cca 75% din cazurile de BC, dar diferă în funcție de localizarea leziunilor. În cazul leziunilor ileale apar 5-6 scaune semilegate pe zi, fără sânge. În cazurile cu afectare severă și extinsă a ileonului terminal sau cu excluderea acestuia din circuitul digestiv apare malabsorbția acizilor și sărurilor biliare, manifestată prin scaune apoase explozive – diareea cologenă. Secundar malabsorbției acizilor biliari apare malabsorbția lipidelor, manifestată prin diaree cu steatoree. În interesarea colonică, rar cu afectare rectală, pot apărea tenesme rectale, scaune numeroase în cantitate mică. În boala Crohn diareea sanguinolentă este mult mai rară decât în RCUH (20% față de 100%).

Durerea abdominală apare la cca 75% din pacienți, se corelează cu localizarea anatomică a afecțiunii. În caz de atingere ileală apare durere în fosa iliacă dreaptă și hipogastru, ce se manifestă de la senzație de jenă până la durere permenentă; când devine colicativă sugerează o complicație infecțioasă sau stenoză.

Localizarea anală poate fi izolată (în 70 % din cazuri) sau însoțește celelalte localizări (30% din cazuri); se manifestă prin fisuri anale, ulcerații profunde, fistule perianale, abcese perianale și anale, stenoze de canal anal. Localizarea anală lipsește în RCUH.

Manifestările generale de boală sunt scăderea ponderală, întârzierea în creșterea staturo-ponderală la copii, febra – subfebrilitatea în puseele evolutive, astenia fizică, agravarea stării generale în caz de complicații sau forme extinse.

Scăderea ponderală apare datorită malabsorbției (importantă în afectarea ileală), statusului hipercatabolic din timpul puseelor de acutizare, reducerii aportului alimentar datorită inapetenței sau încercării bolnavului de a evita durerea și diareea produse de alimentație.

Manifestările extraintestinale mai frecvent întâlnite sunt artralgii/artrite, uveite/ conjunctivite/ episclerite, eritem nodos. Vezi **Complicații extraintestinale**.

Examenul obiectiv în BC nu este caracteristic. Pacienții pot prezenta alterarea stării generale, semne ale malabsorbției, ulcerații aftoide bucale, abdomen sensibil în zonele de proiecție a segmentelor intestinale afectate, mase abdominale palpabile (abcese sau aglutinări de anse), fisuri/fistule perianale, semne extraintestinale-eritem nodos, uveite, artrite.

Evoluția bolii se face în pusee de intensitate variabilă de la un puseu la altul și de la un pacient la altul. Există forme cronice persistente și complicații sistemice.

Pentru evaluarea severității puseelor bolii Crohn se folosește indicele Best (indicele de activitate a bolii – CDAI). Acesta se calculează pe baza datelor strânse de bolnav cu o săptămână înainte de internare: număr de scaune lichide/ moi, dureri abdominale, stare generală, manifestări extradigestive, febră, necesitatea folosirii unor tratamente antidiareice, prezența maselor abdominale palpabile, hematocritul, greutatea. Când indicele Best are valori sub 150 indică o BC în remisiune, între 150 și 200 activitate ușoară a bolii, între 200 și 450 activitate moderată și peste 450 boală activă severă.

Scorul indicelui de activitate a bolii Crohn (indicele Best-Crohn's Disease Activity Index)

Indexul de activitate a BC	Suma	X factor	Subtotal
Numărul total de scaune lichide sau foarte moi din ultimele 7 zile		X 2	=......
Evaluarea durerilor/ crampelor abdominale (media pe 7 zile): 0= absente, 1= ușoare, 2= moderate, 3= severe		X 5	=.......
Starea generală de sănătate (media pe 7 zile): 0 = bună, 1= ușoară indispoziție, 2= proastă, 3= foarte proastă, 4= extrem de gravă		X 7	=........
Numărul total de afectări enumerate pe care pacientul le prezintă în momentul evaluării: A = artrite/ artralgii, B = iriță/uveită, C = eritem nodos/pyoderma/ stomatită aftoasa, D = fisură/ fistulă/ abces anal, E = febră peste 38,5 grade în ultimele 7 zile		X 20	=.......
Tratament cu medicamente antidiareice: 0= nu, 1= da		X 30	=......
Mase abdominale: 0= absente, 2= discutabile, 3= certe		X 10	=......
Hematocrit: Bărbați (47 – Ht) = Femei (42 – Ht) =		X 6	= (se adună sau se scade în funcție de semn)
(GCS – GCA) x 100/ GCS = GCA=Greutate corporală actuală în kg GCS= Greutate corporală standard în kg		X 1	= …...
		TOTAL	

CDAI nu se utilizează în practica medicală curentă. O echivalență clinică a CDAI ar fi:

- CDAI 150-220: pacient ambulator, cu scădere ponderală <10%, afebril, fără semne de deshidratare, fără stenoză, fără mase abdominale, fără împăstare; PCR ușor peste limita superioară a normalului.
- CDAI 220-450: scădere ponderală >10%, uneori vărsături, posibil mase palpabile abdominale; lipsa de răspuns la tratamentul puseului ușor; fără semne de stenoză; PCR crescut.
- CDAI > 450: cașexie (IMC<18kg/mp)/ abces/ stenoză/ simptome persistente sub tratament intensiv/ PCR crescut.

RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ

Manifestările intestinale sunt diareea, hemoragia intestinală, durerile abdominale.

Diareea este diurnă și nocturnă și apare ca simptom inițial în 52% din cazuri și în primul an în 85-100% din cazuri. Apar 5-20 scaune de volum redus pe zi. În proctite, proctosigmoidite apar proctalgii, tenesme rectale, senzația imperioasă de defecație, iar diareea poate lipsi (datorită spasmului rectal).

Hemoragia digestivă inferioară apare ca simptom inițial în 80% din cazuri și în primul an în 100% din cazuri. În funcție de localizarea și severitatea afecțiunii pot apărea rectoragii cu sânge rosu care învelește scaunul sau rectoragii pseudohemoroidale la sfarsitul defecației (în proctite și proctosigmoidite), scaune diareice amestecate cu sânge parțial digerat în colitele extinse, scaune diareice amestecate cu sânge parțial digerat și puroi în formele severe.

Durerea abdominală este nespecifică; poate apărea durere în aria de proiecție a colonului stâng. Mai apar proctalgii, tenesme rectale în afectarea distala.

Manifestările generale sunt febra, scăderea ponderală (mai puțin manifestă ca în BC), astenia fizică.

Manifestările extraintestinale mai frecvent întâlnite sunt artralgii/artrite, uveite/conjunctivite/episclerite, eritem nodos.Vezi **Complicații extraintestinale**.

Evoluția – în raport cu severitatea puseelor de activitate și evoluția afecțiunii se descriu următoarele forme clinico-evolutive de RCUH: forma acută, forma fulminantă, forma cronică recurentă, forma cronică continuă.

Clinic sunt descrise 3 forme: cu activitate ușoară, medie și severă.

Clasificarea puseelor de activitate RCUH în raport cu severitatea (adaptat după Truelove și Witts)

Activitate severă	Diaree > 6 scaune/zi, cu sânge Febră > 37,8 grade C, minimum 2 zile din 4 Tahicardie sinusală (AV > 90/min) Hemoglobina < 10,5g/dl VSH > 30mm la 1h sau PCR > 30mg/dl
Activitate ușoară	Diaree ușoară (< 4 scaune/zi), cu sânge în cantitate mică sau prezent inconstant Fără febră Fără tahicardie Hemoglobina > 11,5g/dl VSH < 30mm/1h sau PCR normal
Activitate moderată	Criterii situate între puseele ușoare și moderate

5. Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv în boala Crohn și în rectocolita ulcero-hemoragică se face pe baza criteriilor clinico-biologice, endoscopice, radiologice și anatomo-patologice.

BOALA CROHN

Diagnostic endoscopic

Ileo-colonoscopia cu prelevare de biopsii este indicată pentru diagnosticul pozitiv histologic, detecția leziunilor incipiente, aprecierea extensiei afecțiunii, diagnosticul diferențial cu alte colite și cu RCUH, detecția precoce a displaziilor/ malignizării.

Se efectuează colonoscopia completă și cu examinarea ileonului terminal și endoscopie, pentru a evalua eventuala implicare a tractului digestiv superior.

Leziunile endoscopice precoce sunt reprezentate de ulcerațiile aftoide. În evoluție apar ulcerații de formă și talie diferită (serpiginoase, în hartă geografică sau rotunde). În stadiile avansate apare aspectul caracteristic de „piatră de pavaj” datorită ulcerațiilor profunde, confluente, care delimitează între ele insule de mucoasă non-ulcerată. La colonoscopie mai pot fi stenoze, frecvent ulcerate. Distribuția segmentară, discontinuă și asimetrică a leziunilor este o caracteristică endoscopică a bolii Crohn.

Localizarea leziunilor este exclusiv la nivelul intestinului subțire în 25-30% din cazuri, ileo-colică în 40-50% din cazuri și strict colonică în 15-25 % din cazuri, în special la bătrâni. Localizarea perianală (fisuri, fistule, abcese, supurații perirectale) apare în peste 50% din cazuri. În 0,5- 4 % din cazuri pot fi afectate segmentele proximale ale tractului digestiv (cavitatea bucală, esofag, stomac, duoden). Foarte rar boala se poate localiza la apendice.

Diagnostic histologic

Macroscopic – pe piesa de rezecție se observă leziuni segmentare separate între ele de intervale de mucoasă sănătoasă. Aceste leziuni sunt heterogene: ulcere aftoide, supradenivelări nodulare de mucoasă, ulcere profunde, extinse, rotunde, serpiginoase sau liniare înconjurate de zone de edem. Alternanța de supradenivelări nodulare ale mucoasei cu ulcere determină aspectul caracteristic de „piatră de pavaj”. Mai apar ulcere profunde, cu fisuri în peretele intestinal, ce reprezintă punctul de plecare al unor abcese și fistulizări în organele vecine. Peretele intestinal este îngroșat, iar mezenterul e îngroșat și infiltrat, cu adenopatii hipertrofice. Prin aceste îngroșări ale peretelui intestinal se formează stenoze cu lumen strâmt, neregulat, unice sau multiple, cu segmente suprastenotice dilatate.

Microscopic – corespondentul histologic al ulcerației aftoide este o mică ulcerație la baza criptei glandulare, care se mărește în timp și se extinde la nivelul mucoasei și submucoasei; se poate extinde prin musculară și seroasă, dând naștere fisurilor. Toate straturile peretelui intestinal prezintă infiltrat limfoplasmocitar abundent și o colagenizare marcată.

În straturile profunde ale mucoasei există o hiperplazie limfoidă și celule epiteliale dispuse în grupuri, formând micrograniloame. Markerul de boală este granulomul cu celule gigante. Este prezent în 40-70 % din cazuri. Poate fi găsit și în ganglionii mezenterici și ficat precum și în intestin, la distanță de leziunea propriu-zisă. Histopatologia în absența granulomului poate defini o leziune compatibilă cu o boală Crohn.

În concluzie există o atingere segmentară, discontinuă, transmurală, cu prezență de granuloame, cu infiltrat inflamator și complicații grave ce duc la stenoze și fistule în organele vecine.

Diagnostic radiologic

Radiografia abdominală pe gol este utilă în diagnosticul complicațiilor – perforație, ocluzie intestinală.

Examenul baritat cu dublu contrast evidențiază ulcerațiile aftoide sub forma unor mici depozite de substanță de contrast înconjurate de un halo transparent. Mai pot fi evidențiate leziuni unice sau multiple despărțite de zone sănătoase – aspectul de „pietre de pavaj”, stenoze până la „semnul sforii”, fistule. Când există suspiciunea de stenoză, examenul baritat este contraindicat.

Metodele imagistice noi folosite în evaluarea bolilor inflamatorii intestinale sau a complicațiilor acestora sunt: ecografia cu sonda de înalta frecvență, tomografia computerizată, RMN.

Ecografia cu sondă de înaltă frecvență între 5 și 7,5 MHz, cu o specificitate și sensibilitate mai mare decât ecografia normală, poate vizualiza îngroșarea ileală, fistule transmurale, ulcerații, remanierea canalului anal cu fistulele respective.

Tomografia computerizată este examinarea de referință pentru structurile intestinale: atestă toate traiectele fistuloase, ulcerele penetrante, colecțiile abcedate.

Rezonanța magnetică nucleară dă informații exacte despre localizarea segmentelor afectate și circumferința leziunilor. Atestă prezența fistulelor, stenozelor, a leziunilor perianale și perirectale.

Examenele biologice – în puseele de activitate apare creșterea valorilor markerilor nespecifici de inflamație: PCR, α2-globuline, fibrinogen, VSH, trombocitoză, leucocitoză. Se monitorizează proteina C reactivă ca marker biologic de activitate a bolii (PCR se normalizează rapid odată cu remisiunea inflamației). Se mai urmăresc în evoluția bolii hemoglobina, hematocritul, sideremia, feritina, albumina, factorul XIII din cascada coagularii. În complicațiile toxice (megacolon toxic, perforație, abces) apare leucocitoză cu deviere la stânga a formulei leucocitare, acidoză metabolică, creșterea lactatului, scăderea fibrinogenului și apariția produșilor de degradare a fibrinei uneori (atenție la coagularea intravasculară diseminată !!!).

RCUH

Diagnostic endoscopic

Sigmoidoscopia/colonoscopia sunt indicate pentru detecția leziunilor incipiente, evaluarea extensiei și activității bolii, diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni (BC), aprecierea răspunsului terapeutic, urmărirea displaziei și malignizării. Reprezintă contraindicație pentru colonoscopie formele severe, cu risc de perforație. În aceste forme se poate tenta sigmoidoscopia, care are un risc mai mic de perforație.

În RCUH apare o distribuție tipică a leziunilor: strict colonic, începând de la nivelul rectului și extinzându-se proximal, fără a depăși valva ileo-cecală, cu o demarcație netă între mucoasa afectată și cea normală.

Leziunile precoce sunt granularitatea mucoasei, cu ștergerea luciului și hiperemie. Apar ulterior ulcerații mici, superficiale, care cresc progresiv în dimensiuni. În fazele active pot fi acoperite de exudat muco-purulent sau hemoragic. În zonele de confluență a ulcerațiilor apar și denivelări – pseudopolipi inflamatori – zone de regenerare a mucoasei,cu țesut de granulație, ce nu se malignizează.

În faza de remisiune se repară epiteliul, cu formarea unei mucoase atrofice cu vascularizație vizibilă. Mai pot apărea pseudopolipi, dar nu există sângerare și ulcerații. Există forme cronice continue, cu fenomene de reparație concomitente cu cele de distrucție, ce duc la atrofia mucoasei rectale, cu aspect granular, hemoragii și ulcere. În formele tardive apar scurtări de colon și rect, îngustări de lumen colic și rectal, ștergerea haustrației colonice și o retracție sclerolipomatoasă. Toate acestea duc la microcolie și microrecție.

Localizarea leziunilor este exclusiv la nivelul rectului și colonului. În raport cu extensia bolii avem proctite, proctosigmoidite, colite stângi, colite stângi extinse, pancolite. Ileonul nu e niciodată prins de procesul inflamator, însă inflamația cecului din pancolite duce la refluarea în ileon a conținutului cecal cu o ileită de reflux (*backwash ileitis*).

RCUH – stadializare endoscopică

STADIUL 0 (remisiune)	Mucoasa palidă, vase tortuoase (scurte, fără ramificații de ordinul 2,3)
STADIUL 1 (activitate ușoară)	Mucoasa granulară, hiperemică, fără luciu, cu vase parțial vizibile; poate sângera ușor la atingerea cu endoscopul
STADIUL 2 (activitate moderată)	Mucoasa hiperemică, edemațiată, rețea vasculară absentă, uneori mici ulcerații; sângerează spontan sau la atingerea cu endoscopul
STADIUL 3 (activitate severă)	Mucoasa hiperemică, edemațiată, cu ulcerații multiple de dimensiuni variabile (2-4 mm), superficiale, neregulate, care sângerează difuz la atingerea cu endoscopul, acoperite pe alocuri de exudate mucopurulente și hemoragice

Diagnosticul diferențial endoscopic între RCUH și BC (Sands B-2002)

Caracteristică	RCUH	BC
Localizare	strict colonică	orice segment al tubului digestiv
Interesare rectală	obligatorie	rară
Leziuni proximale > distale	nu	frecvent
Leziuni continue	caracteristice	rareori
Leziuni discontinue	nu	caracteristice
Leziuni simetrice	frecvente	rareori
Ulcerații aftoide	rareori	caracteristice
Ulcerații liniare	nu	caracteristice
Fisuri	nu	caracteristice
Ulcerații neregulate	caracteristice	rare
Aspect de piatră de pavaj	nu	caracteristic
Mucoasa normală între leziuni	nu	caracteristic
Îngroșare perete	nu	frecvent
Stenoze	rare; scurte și largi	caracteristice; multiple
Fistule	nu	caracteristic

Diagnostic histologic

Macroscopic – mucoasa apare friabila, cu aspect granular, edem, hiperemie, ulcerații superficiale neregulate, variabile ca mărime. Leziunile pornesc de la nivelul rectului și se extind proximal, dar nu depășesc valva ileo-cecală. În formele severe apar pseudopolipi (polipi inflamatori), având la bază țesutul de granulație.

Microscopic – leziunile inflamatorii sunt limitate la nivelul mucoasei și submucoasei.

În perioada de activitate apar: infiltrat inflamator cu predominanța *neutrofilelor* în mucoasă și submucoasă, neutrofile diseminate între celulele glandulare (criptite), neutrofile în lumenul glandular (abces criptic), reducerea numărului de celule producătoare de mucus.

În perioada de remisiune apar: infiltrat inflamator cronic *limfoplasmocitar,* anomalii arhitecturale epiteliale (reducerea numărului de cripte glandulare, atrofia sau scurtare criptelor).

Diagnostic radiologic

Radiografia abdominală simplă pune diagnosticul complicațiilor: megacolon toxic, perforație, ocluzie.

Examenul radiologic cu dublu contrast apreciază distensibilitatea colonului. Inițial se evidențiază aspectul neregulat, fin granular al mucoasei, scăderea distensibilității colonului și dehaustrarea. Ulterior apar ulcerațiile ce dau pe imaginea de profil aspectul de spiculi marginali și imagini de adiție, iar pe cea de față pete opace suspendate. În stadiile avansate apar ulcerațiile „în buton de cămașă”. Examenul radiologic cu substanță de contrast este contraindicat în RCUH severă/fulminantă, având risc de precipitare a megacolonului toxic.

Alte metode imagistice: Scintigrafia cu leucocite marcate cu Tc evidențiază acumularea de neutrofile în țesutul inflamat, permite aprecierea localizării, extinderii și activității procesului inflamator.

CT și RMN sunt eficiente în evaluare activității și complicațiilor bolii, în diagnosticul diferențial RCUH/ BC, in evaluarea perineului.

Ecografia pune în evidență îngroșarea moderată, de 7-8 mm, a peretelui colonic, cu hiperecogenitatea submucoasei și păstrarea diferențierii straturilor pentru o perioadă îndelungată.

6. Diagnostic diferențial

Se impune diagnosticul diferențial cu bolile intestinale de diverse etiologii (infecțioasă, vasculară, malignă, medicamentoasă, altele) și diagnosticul diferențial între boala Crohn și rectocolita ulcero-hemoragică.

A. Colitele infecțioase

La debutul bolii se face diagnosticul diferențial cu colitele infecțioase. Frecvent acestea au manifestări clinice similare cu bolile inflamatorii intestinale, mai ales cu RCUH (diaree sanguinolentă, dureri abdominale). Aspectul endoscopic din unele colite infecțioase este foarte asemănător cu cel din RCUH. De reținut că este posibil ca o infecție acută să declanșeze un prim puseu al unei boli inflamatorii intestinale preexistente/latente.

Mai frecvent întâlnite sunt următoarele afecțiuni:

- Colitele bacteriene determinate de Salmonella, Shigella, Campylobacter, Escherichia coli.
- Colitele parazitare determinate de Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Balantidium coli.
- Colitele determinate de germeni cu transmitere sexuală, mai frecvente fiind proctitele determinate de Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Herpes simplex (HSV), Treponema pallidum – asemănătoare ca manifestări cu proctita ulcero-hemoragică.
- Colitele determinate de germeni oportuniști (Cytomegalovirus, Histoplasma, Mycobacterium avium) la pacienții imunodeprimați.
- Tuberculoza intestinală – frecvent apare afectarea ileonului terminal și uneori a ceco-ascendentului. Tuberculoza intestinală este o boală stenozantă, fistulizantă și malabsorbtivă, cu manifestări similare cu boala Crohn. Diagnosticul de certitudine este histopatologic.
- Ileita determinată de Yersinia enterocolitică. De reținut că în yersinioză pot apărea și manifestări extraintestinale similare celor din boala Crohn.

Pentru diagnosticul acestor afecțiuni examenele folosite sunt coproculturile bacteriene sau virale, examenele coproparazitare, testele serologice (Chlamydia, HSV, CMV, Yersinia), examenul histologic al biopsiilor de mucoasa (HSV, CMV). Pentru

Entamoeba se face examen microscopic pe lamă al exudatului care acoperă ulcerațiile amoebiene, cu vizualizarea directă a germenului.

B. Afecțiunile vasculare

- Colita ischemică apare la persoanele vârstnice cu afecțiuni cardiace și se manifestă prin scaune diareice sanghinolente, dureri abdominale. Uneori diagnosticul cu boala Crohn este dificil, chiar pe criterii endoscopice și histologice. Diferențierea se face pe evoluția în timp, care este spontană către vindecare în săptamâni în colita ischemică.
- În boala Behçet apar ulcerații aftoide ileo-cecale, orale și genitale și manifestări extraintestinale asemănătoare cu cele din boala Crohn.
- Există vasculite cu afectare intestinală, care pot avea ca simptome diareea sanghinolentă.

C. Colitele microscopice

- Colitele microscopice (colagenă și limfocitară) se caracterizează prin depunerea unui strat de colagen și/sau a unui infiltrat limfocitar sub membrana bazală epitelială colonică. Apare la femeile de vârstă medie și se manifestă prin diaree apoasă. Diagnosticul este exclusiv histopatologic, deoarece endoscopic nu există modificări la nivelul mucoasei colonice.

D. Afecțiunile maligne

- Limfomul intestinal poate avea manifestări clinice similare bolii Crohn. Diagnosticul diferențial se face pe baza localizării leziunilor, aspectului endoscopic, radiologic și examenului histopatologic.

E. Afecțiunile induse de medicamente

- În acest caz avem anamneza pozitivă pentru consumul de antibiotice (colita pseudo-membranoasă), AINS (enterita AINS-indusă), anticoncepționale (colita contraceptiv-indusă). În cazul colitei pseudo-membranoase examenul pozitiv pentru Clostridium difficile certifică diagnosticul.

F. Afecțiunile anale

- Proctitele ulcero-hemoragice pot avea ca singură manifestare rectoragiile în cantitate mică la sfârșitul defecației, putând fi confundate cu rectoragiile determinate de hemoroizi sau de fisuri anale.
- Fistulele în regiunea anală, în special cele recurente, trebuie întotdeauna să ridice suspicinea de boală Crohn.

G. Alte afecțiuni

- Sindromul de intestin iritabil se manifestă cu scaune diareice explozive (dar fără sânge sau puroi, uneori cu mucus), dureri abdominale, dar fără scădere ponderală. De reținut însă că diagnosticul de intestin iritabil este întotdeauna un diagnostic de excludere.

- Diverticuloza complicată cu diverticulită se poate manifesta cu dureri abdominale, febră, scaune sanghinolente.
- Colita radică poate apărea la câțiva ani după radioterapia la nivelul bazinului și poate determina rectoragii repetate.
- Uneori boala Crohn la debut poate avea manifestări asemănătoare cu apendicita.
- Enteropatia glutenică are ca manifestări diareea cronică, scăderea ponderală datorită intoleranței la gluten. Diagnosticul este serologic- anticorpii anti-endomisium, anti-transglutaminază și examenul histologic din biopsiile duodenale.

H. Diagnosticul diferențial clinico-patologic BC-RCUH

		Boala Crohn	**RCUH**
Dureri abdominale		95% în fosa iliacă dreaptă	85% din cazuri în stânga
Rectoragii/scaune cu sânge		Rare	Constante
Febră		Frecvent în infecții, abcese, fistule	Rar
Leziuni anale		Foarte frecvente, 50-75% din cazuri	Rare < 10%
Fistule		70%	0,5%
Afectare esogastrică și duodenală		Posibilă	Nu
Afectare	ileală	30%	Nu (ileită de reflux)
	ileocolică	50%	
Topografie		Predominent proximală	Distală
	Segmentară	Da	Nu
	Heterogenă	Da	Nu
Stenoze segmentare		Frecvente	Rare (inflamatorii, variabile)
Ulcerații aftoide		Da	Nu
Afectare rectală		Inconstantă	Obligatorie
Continuitate lezională		Nu	Da
Histologic	inflamație	Transmurală	Mucoasă, submucoasă
	granulom epitelioid	Inconstant	Absent
Degenerescență malignă		Posibilă	3-5 % din cazuri

7. Complicații

7.1 Complicațiile intestinale în BC

Complicațiile intestinale în BC sunt abcesele și fistulele, manifestările perianale, stenozele, cancerul colo-rectal sau de intestin subțire.

Abcesele apar la 15-20% din pacienții cu BC; se pot dezvolta în cavitatea peritoneală, retroperitoneal sau perianal. Diagnosticul este clinic (febră, durere localizată, uneori mase palpabile în abdomen), biologic (leucocitoză, markeri de inflamație

crescuți), imagistic (CT – evaluează cel mai bine extensia, ecografie). Tratamentul este chirurgical asociat cu antibioterapie cu spectru larg.

Fistulele apar la 20-40% din pacienții cu BC. Cele mai frecvente sunt fistulele entero-enterale, entero-cutanate. Mai apar fistule entero-vezicale, entero-vaginale. Din punct de vedere simptomatic fistulele se pot manifesta cu febră, dureri abdominale, diaree, fecalurie, pneumaturie. Se încearcă într-o prima etapă închiderea fistulelor entero-enterale prin mijloace non-chirurgicale: nutriție parenterală totală, Metronidazol, imunosupresoare (Azatioprina/Metotrexat/ Ciclosporina), anticorpi monoclonali (Infliximab, Adalimumab). În caz de nereușită se indică abordul chirurgical al traiectelor fistuloase.

Manifestările perianale sunt des întâlnite în BC. Pot apărea hemoroizi, fisuri anale laterale sau, mai grav, fistule și abcese perianale/perirectale. În cazul fistulelor se tentează tratamentul cu Metronidazol. În absența răspunsului se recomandă rezecția chirurgicală a traiectului fistulos. Abcesele se drenează chirurgical.

Stenozele apar frecvent în evoluția bolii Crohn, atât la nivel ileal, cât și colonic. Spre deosebire de RCUH, unde stenozele sunt inflamatorii și tranzitorii, în BC apar stenoze fibroase (lungi, strânse, nedistensibile). Clinic se manifestă ca sindrom subocluziv sau ocluziv. Se recomandă evaluarea extensivă a stenozelor (examene radiologice, endoscopie cu prelevare de biopsii multiple din zonele de stenoza), deoarece frecvent la nivelul lor apare degenerarea malignă. Stenozele pot apărea la nivelul zonelor de anastomoză după o intervenție chirurgicală.

Riscul de dezvoltare a c*ancerului colorectal* în boala Crohn este semnificativ mai mic decât în pancolita ulcero-hemoragică. Factori de risc sunt prezența stenozelor sau a segmentelor digestive scoase din circuit (by-passate prin fistule sau prin derivații chirurgicale), evoluția de lungă durată, debutul la vârstă tânără. Riscul de transformare neoplazică apare după 7-10 ani de evoluție; în cazurile care asociază colangita sclerozantă, crește riscul de cancer colo-rectal de la debutul bolii; de asemenea, crește riscul de colangiocarcinom. În BC cu afectarea intestinului subțire pot apărea *adenocarcinoame* la acest nivel. Riscul e foarte mare în segmentele stenozate sau by-passate chirurgical.

7.2 Complicațiile intestinale în RCUH

Complicațiile intestinale în RCUH sunt megacolonul toxic, perforația, hemoragia digestivă inferioară severă, stenozele, cancerul colo-rectal.

Megacolonul toxic este o complicație rară, care apare în formele severe, cu afectare extinsă (pancolite la debut). Se manifestă prin dilatația acută a colonului cu oprirea tranzitului pentru gaze și materii fecale, cu stare toxico-septică gravă (febră > 38 grade C, tahicardie sinusală > 120 bătăi/min, leucocitoză 18-20000/mmc, deshidratare, hipotensiune arterială, diselectrolitemie). Diagnosticul se pune prin examinarea radiologică abdominală simplă, cu evidențierea dilatării colonului, mai ales a transversului, până la 8-10 cm. Terapia constă în repaus digestiv, aspirație nazogastrică, corecție hidro-electrolitică, antibiotice cu spectru larg, corticoterapie parenterală.

Dacă în 48 de ore nu apare răspuns la tratamentul medical, se intervine chirurgical (colectomie) pentru profilaxia perforației colonice.

Perforația *colonică* poate apărea datorită ulcerațiilor întinse care devin penetrante, mai ales în cazul megacolonului toxic sau la debutul RCUH într-o formă fulminantă. Diagnosticul se face radiologic – prezența pneumoperitoneului la radiografia abdominală simplă. Chiar în condițiile tratamentului maximal (reechilibrare hidro-electrolitică, antibioterapie cu spectru larg, intervenție chirurgicală de urgență) mortalitatea este de circa 50%.

Hemoragia digestivă inferioară severă este rar întâlnită (2-5%), apare în formele severe de boală. Terapia este suportivă (transfuzii de sânge); foarte rar este necesară colectomie de urgență pentru oprirea sângerării.

Stenozele apar mult mai rar decât în BC și sunt de cele mai multe ori inflamatorii și reversibile. Totuși, se recomandă prelevarea de biopsii multiple din zonele de stenoza, deoarece acestea pot fi asociate cancerului colonic.

Cancerul colorectal este mai frecvent la bolnavii cu RCUH decât în populația generală. În RCUH apare risc crescut de cancer colo-rectal în următoarele situații: pancolită, debutul bolii în copilărie/ adolescență, după 8 ani de la debutul afecțiunii. După primii 8 ani, cu fiecare decadă riscul crește cu 10%, iar după 30 de ani de evoluție ajunge la 30%.

De aceea, după 8 ani de la debutul afecțiunii, se recomandă supraveghere colonoscopică la maximum 2 ani, cu prelevarea de biopsii circumferențiale din 10 în 10 cm, pentru detectarea precoce a displaziei. De asemenea, se prelevează biopsii din masele lezionale și din stenoze. În displaziile ușoare se recomandă intensificarea urmăririi colonoscopice la 3 luni, iar în displazia severă colectomia profilactică.

Studiile au indicat scăderea riscului de cancer colo-rectal la pacienții care au fost tratați cu derivați de 5-ASA pentru menținerea remisiunii (Mesalazină 1-1,5g/zi). Aceasta se explică prin stimularea apoptozei celulelor maligne de către Mesalazină.

7.3 Complicațiile extraintestinale în BC și RCUH

Avem de-a face cu complicații extraintestinale propriu-zise și cu manifestări extraintestinale ale BC și RCUH.

Simptomele extraintestinale asociate sunt articulare, cutanate, oculare, hepatobiliare, reno-urinare, vasculare. Unele din aceste manifestări evoluează odată cu inflamația intestinală și răspund la tratamentul specific, altele evoluează independent de boala de fond, pot continua și după ablația chirurgicală a segmentului bolnav sau după remisiunea bolii.

Manifestări articulare: poliartrite, monoartrita, spondilita.

Poliartrita articulațiilor mari sau monoartrita evoluează odată cu puseul de boală digestivă și sunt controlate de tratamentul specific bolii.

Sacrolieita și pelvispondilita se asociază frecvent cu haplotipul HLA B27 și evoluează independent de boala intestinală. Sacroileita izolată, frecvent asimptomatică, se asociază cu RCUH. Spondilita ankilozantă precede în unele cazuri manifestările bolii Crohn.

Manifestări cutanate: eritem nodos, pioderma gangrenosum.

Eritemul nodos apare în 2-4% din cazurile de BC, evoluează în funcție de inflamația digestivă și răspunde la terapia specifică.

Pioderma gangrenosum este o dermatită neutrofilică; reprezintă o dilacerare a părților moi și a dermului cu necroză aseptică. Apare în cazurile de RCUH severe și extinse și răspunde la tratamentul specific bolii. În cazuri rare complicația poate fi controlată numai prin tratament imunosupresor sau colectomie totală.

Manifestările oculare (uveite, episclerite, conjunctivite) răspund la terapia corticoidă locală.

Manifestări hepato-biliare: pericolangita, colangita sclerozantă primitivă, colangiocarcinomul.

Pericolangita este suspectată în cazul valorilor crescute ale fosfatazei alcaline. Diagnosticul este histologic.

Colangita sclerozantă primitivă (CSP) este o afecțiune care apare la 1-4% din cazurile de RCUH și mai rar în BC și evoluează independent de boala de bază. Circa 80% din cazurile de CSP apar în asociere cu o boală inflamatorie intestinală, cunoscută sau nu. De aceea, diagnosticul de colangită sclerozantă la un pacient impune examinarea colonoscopică, chiar și la pacienții fără simptome de tip intestinal. În colangita sclerozantă apare distrucția progresivă a ductelor biliare intra și extrahepatice. Biologic apare colestaza precoce, icter. Diagnosticul pozitiv se face prin colangio-RM sau colangiografie endoscopică retrogradă. Evoluția CSP în timp este către ciroza hepatică. Colangiocarcinomul poate complica în timp CSP. Prezența CSP mărește riscul de dezvoltare a unui cancer colo-rectal la un pacient cu boală inflamatorie intestinală.

Manifestări reno-urinare: în BC pot apărea amiloidoza renală, fistulele entero-urinare manifeste ca infecții urinare trenante, extensia retroperitoneală a inflamației intestinale cu ureterohidronefroză.

Amiloidoza renală este o complicație gravă, care evoluează independent de boala de bază și duce la insuficiență renală cronică.

Manifestări vasculare: vasculite, anemie hemolitică autoimună, tromboze venoase și trombembolii datorate trombocitozei cu hipercoagulabilitate din puseul acut de boală.

Complicațiile extraintestinale propriu-zise se datorează malabsorbției sau pierderii diverselor substanțe-pricipii nutritive la nivelul segmentelor intestinale afectate. Pot apărea și datorită excluderii din circuitul intestinal a unor segmente-fistule entero-enterale sau excluderea chirurgicală, până la sindromul de intestin scurt care apare după rezecții repetate în boala Crohn. La nivelul ileonului terminal sunt absorbite o serie de substanțe importante pentru homeostazia organismului (vitamina B12, acizii biliari). În cazul afectării inflamatorii a acestui segment digestiv apare malabsorbția B12, cu anemie secundară. Sunt cazuri în care e necesară substituția cu B12 injectabil pe viață. Consecutiv scăderii absorbției acizilor biliari, scade și absorbția vitaminelor liposolubile (A, D, E, K), având drept urmare nictalopie, osteomalacie,

deficite senzoriale – de auz, de gust, hiperkeratoză, anemie. Deficitul de acizi biliari duce și la formarea de calculi colecistici.

Malabsorbția microelementelor (fier, calciu, magneziu, zinc) are ca manifestări anemia, osteomalacia, întârzierea în creștere, oligospermia, deficitele imune. De reținut că în tratamentul cu corticosteroizi absorbția calciului este redusă, iar în tratamentul cu sulfasalazină e redusă absorbția acidului folic.

Exudația proteinelor în lumenul intestinal, cu scăderea secundară a capitalului proteic al organismului, explică apariția edemelor, deficitul proteinelor de transport.

Pierderile mari de apă prin diaree și scăderea absorbției acidului oxalic favorizează apariției litiazei renale oxalice.

Pentru a detecta din timp diversele carențe se recomandă determinări anuale ale nivelului seric de fier, feritină, calciu, magneziu, zinc, B12, acid folic, vitaminele A, D, E, K.

8. Tratament

Tratamentul bolilor inflamatorii intestinale urmărește controlul manifestărilor clinice, reducerea ratei complicațiilor, ameliorarea calității vieții și ameliorarea prognosticului pe termen lung.

Conceptele terapiei constau în nutriție, tratament medicamentos, tratament chirurgical, tratamentul simptomatic.

8.1. Nutriția

În episoadele de acutizare este foarte important ca segmentele intestinale și colonice afectate sa fie puse în repaus. De aceea se alege alimentația enterală cu preparate speciale (diete lichide cu greutate moleculara mare sau mică), care se administrează frecvent pe sonda nazo-gastrică sau intestinală și care se absorb complet în segmentele proximale ale tractului digestiv, punând în repaus segmentele distale. Aceste preparate sunt echilibrate, acoperă dozele zilnice recomandate de nutrienți și nu conțin fibre sau lactoză. În episoadele de acutizare apare frecvent intoleranță la lactoză – de aceea în episodul acut și o perioada după acesta se evită preparatele care conțin lactoză. Nu e tolerat laptele dulce, în timp de iaurtul și brânzeturile sunt destul de bine tolerate. În timp unii pacienți își recapătă toleranța la lactoză, alții nu; o parte din acești pacienți au anticorpi anti-proteine din lapte; pacienții respectivi trebuie să evite laptele și lactatele, atât în episoadele de acutizare cât și în perioadele de remisiune.

Nutriția parenterală implică administrarea printr-un cateter venos central a soluțiilor de nutrienți și ingrediente active (proteine, hidrați de carbon, lipide, vitamine și oligoelemente). Astfel este pus în repaus întregul tract digestiv. Este indicată în formele foarte severe de boală Crohn, cu indice de activitate peste 450, în afectarea segmentelor superioare ale intestinului subțire, în cazurile care nu au răspuns la alimentația enterală pe sondă, sau atunci când există semne de obstrucție intestinală

(ileus, subileus), stenoze strânse, fistule. Nutriția parenterală se administrează pe o perioadă de maximum 3 săptămâni, cu atenție la posibilele complicații-infecția de cateter și steatoza hepatică. Se continuă cu nutriție enterală cu preparate standard administrate pe o sondă jejunală.

În boala Crohn se folosesc în terapie nutriția enterală sau parenterală, cu efecte atât pe starea nutriționala a pacientului, cât și pe activitatea inflamatorie. Nutriția enterală este recomandată în cazurile de malnutriție severă sau de retard al creșterii la copii, atât în faza activă cât și în cea de remisiune a bolii.

Revenirea la alimentația normală după un episod acut se face prin introducerea treptată a diverselor alimente: se începe cu ceai slab, pesmeți/pâine uscată/biscuiți; apoi se trece la fructe și legume preparate termic, cartofi, orez, paste, brânzeturi degresate, carne slabă. În final, se adaugă grăsimi sub formă de unt, margarină, ulei, carne, brânzeturi nedegresate.

În perioadele de remisiune clinică se recomandă în general o dietă echilibrată, pentru a evita deficitele nutritive. Este foarte importantă menținerea unei greutați corporale cât mai aproape de cea ideală (menținerea IMC între 18 și 25). Sunt numeroase studii care arată că o dieta hipercalorică hiperproteică, bogată în fibre și săracă în carbohidrați duce la creștere în greutate. Excepție: la pacienții cu stenoze cunoscute se evită alimentele care conțin fibre, datorită riscului mare de ocluzie intestinală.

8.2. Tratamentul medicamentos

Principalele clase de medicamente folosite sunt preparatele de acid 5-aminosalicilic (5-ASA), corticosteroizii topici și/sau sistemici, antibioticele, agenții imunospresori, anticorpii anti-TNF-α. Alegerea unuia sau mai multora dintre aceste medicamente depinde de afecțiunea de bază (BC sau RCUH), de localizare, de severitatea afectării, forma clinico-evolutivă și prezența complicațiilor. Tratamentul de inducere a remisiunii în episodul acut este diferit de cel de menținere a remisiunii – fie diferă preparatele, fie dozele.

Preparatele de acid 5-aminosalicilic (5-ASA)

Preparatele de acid 5-aminosalicilic (5-ASA) sunt de 2 feluri – preparate sulfatate (Salazopirina) și preparate nesulfatate (Mesalazina, Olsalazina, Balsalazina).

Salicilazosulfapiridina (Salazopirina) este compusă dintr-o moleculă de Sulfapiridină și o moleculă de acid 5-aminosalicilic (Mesalazină) legate printr-o punte diazo. În colon cca 75% din Salazopirina este scindată sub influența azoreductazelor bacteriene în cele două componente ale sale: Mesalazina, care este componenta activă, și Sulfapiridina, care este lipsită de efect terapeutic și are numai rolul de transportor pentru Mesalazina, împiedicând absorbția prematură a acesteia în intestinul subțire. Sulfapiridina este responsabilă și de efectele adverse ale Salazopirinei (cefalee, greață, vărsături, malabsorbția acidului folic; mai rar rash, hemoliză, granulocitopenie, oligospermie, pancreatită, fibroză pulmonară). O parte din acestea sunt doză-dependente și se corelează cu rata acetilării hepatice a Sulfapiridinei. De aceea efectele adverse apar mult mai frecvent la acetilatorii lenți.

Componenta activă a Salazopirinei este acidul 5-aminosalicilic (5-ASA), care se absoarbe din colon în proporție de doar 20%, se întoarce în ficat unde e acetilat și se elimină prin urină. Restul de 80% rămâne în colon și își exercită efectul terapeutic, apoi se elimină prin fecale.

Există mai multe mecanisme prin care 5-ASA intervine în procesele inflamatorii de la nivelul colonului: scade producția de acid arahidonic și tromboxan A2, prin inhibarea lipooxigenazei; scade producția de prostaglandine prin inhibarea ciclooxigenazei; inhibă eliberarea leucotrienei B4; inhibă sinteza factorului activator plachetar – PAF; îndepărtează radicalii liberi de oxigen; inhibă sinteza IL-1 și IL-6 și a receptorilor IL-2 în mucoasa intestinală; inhibă factorul nuclear NF-kB – responsabil de reglarea activității genetice și a sintezei de citokine proinflamatorii (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α); în concentrații mari poate inhiba migrarea și degranularea neutrofilelor.

Preparatele non-sulfatate au ca avantaje buna toleranță orală, efecte adverse reduse (prin dispariția din componența lor a Sulfapiridinei). Ele există sub mai multe forme de prezentare și mai multe doze: tablete cu eliberare enterală a substanței active (la pH > 6), granule, supozitoare, microclisme, spume-foam

Doza de atac este de 3-4 g/zi (1g x 3-4/zi) în administrarea per os sau 1,5g/zi (0,5g x 3/zi) în administrarea topică (supozitoare, clisme). Doza de atac se menține până la remisiunea coprologică, apoi se scade la 1,5-2g/zi – doza de întreținere pentru prevenirea recidivelor. Medicamentele administrate p.o. sunt eficiente la nivelul colonului și ileonului terminal. Singurul medicament eficient în localizările pur intestinale este Pentasa 4g/zi. Supozitoarele acționează în proctite; clismele – în colitele stângi.

Corticosteroizii

Corticosteroizii reprezintă unul din agenții terapeutici de bază folosiți în bolile inflamatorii intestinale, intervenind atât în inflamația intestinală cât și în răspunsul imunologic, prin mecanisme multiple: inhibă proliferarea și diferențierea celulelor precursoare din măduva hematoformatoare către celule inflamatorii, inhibă migrarea celulelor inflamatorii din fluxul sanguin către tractul intestinal, inhibă activarea acestor celule inflamatorii la nivelul tractului intestinal sau al altor zone – de exemplu articulații. Interferă cu metabolismul acidului arahidonic, ducând la scăderea sintezei de leucotriene și prostaglandine. Corticosteroizii au un efect direct asupra tuturor tipurilor de celule inflamatorii, inhibând eliberarea de mediatori ai inflamației de la nivelul acestor celule, scăzând astfel producția de citokine proinflamatorii (IL-1, IL-6).

Corticosteroizii sistemici (prednison, prednisolon, metil-prednisolon) sunt eficienți în tratamentul puseelor de activitate moderat-severe sau fulminante de boală Crohn sau colită ulcerativă. Ei se pot administra per os, începând cu o doză de 0,5-1mg/kgc/zi de prednison, cu scăderea treptată a dozelor odată cu rezoluția simptomelor, inițial scăzând cu 10 mg/săptămână, apoi cu 5mg/săptămână, până la întreruperea tratamentului. În formele fulminante se indică corticoterapia pe cale parenterală (prednisolon 40-60mg/zi iv).

Efectele adverse numeroase și importante ale corticosteroizilor limitează folosirea acestora la episoadele acute și pe o perioadă scurtă. Nu se indică folosirea acestora în menținerea remisiunii sau în profilaxia recidivelor postoperatorii. Pentru aceasta sunt foarte eficiente preparatele pe baza de 5-ASA (Mesalazina). Există cazuri în care pacientul devine cortico-dependent, adică la întreruperea/ scăderea dozelor de corticosteroizi simptomatologia revine. În aceste cazuri se recomandă reducerea în trepte a dozei de corticosteroid, până la oprire, cu instituirea simultană a terapiei imunosupresoare (azatioprină, 6-mercaptopurină), care se va menține 3-4 ani. Tratamentul corticoid se întrerupe gradual, pentru a da timp corticalei suprarenale a cărei secreție de cortizol a fost inhibată, să își recapete capacitatea de sinteză.

Efectele secundare ale corticosteroizilor sunt serioase și limitează folosirea lor pe termen lung. Câteva dintre aceste efecte sunt enumerate mai jos: creștere în greutate, facies cushingoid, vergeturi, peteșii, acnee, atrofia corticalei suprarenale, hipertensiunea arterială, scăderea toleranței la glucoză (se poate ajunge până la diabet corticoid), osteoporoză, cu posibilitatea apariției de fracturi spontane (uneori e necesară administrarea de calciu și vitamina D profilactic), necroză osoasă aseptică, dezechilibre electrolitice, cataractă, glaucom, insomnie, psihoza, neuropatii, miozite, atrofie musculară, susceptibilitate crescută la infecții (tuberculoză, micoze), afectarea creșterii la copii. De aceea, înainte de a începe tratamentul cu corticosteroizi trebuie exclusă o boala infecțioasă (mare atenție la tuberculoză) sau prezența de abcese (atenție la abcesele care pot apărea în boala Crohn!)

Un preparat corticoid folosit cu rezultate bune în boala Crohn este Budesonide. Acesta este un corticosteroid topic, care este metabolizat în ficat la prima trecere în proporție de 90%, doar 10% intrând în circulația sistemică. Din acesta, 90% este legat de albumină, fiind astfel inactivat. Rezultă o biodisponibilitate sistemică foarte mică a Budesonidului, ceea ce face ca efectele secundare sistemice care apar la celelalte preparate cortizonice sa fie mult diminuate, iar răspunsul axului cortico-hipotalamo-hipofizar să fie menținut. Budesonide are acitvitate antiinflamatorie similară cu a glucocorticoizilor clasici, exprimată însă numai la nivelul ileonului terminal și colonului drept. Învelișul entero-solubil al capsulei de Budesonide permite eliberarea substanței active la un pH > 6,4, această valoare a pH-ului fiind atinsă în ileonul terminal.

Budesonide – capsula de 3mg este utilizat în doza de 3mg x 3/zi în puseele de acutizare ușoare și medii din boala Crohn cu afectare a ileonului terminal și/ sau a colonului ascendent. Rata de remisiune este similară cu a coricoizilor sistemici, dar rata efectelor adverse este mult mai mică. Preparatele de Budesonide nu sunt eficace oral în RCUH deoarece nu se eliberează substanța activă în segmentele distale ale colonului, care sunt cel mai frecvent afectate.

În caz de inițiere a terapiei unui episod de acutizare cu corticoizi sistemici, se poate face trecerea în timp la Budesonide. Trecerea se face treptat, prin scăderea dozei de corticoid sistemic cu 10 mg/săptămână, cu adăugarea Budesonide în doza standard de 3mg x 3/zi. Apoi doza de corticod sistemic este redusă în continuare gradual, până la oprire, cu menținerea dozei standard de Budesonide.

Există și preparate de Budesonide sub forma de microclisme de retenție, care sunt eficiente în formele distale de RCUH și boala Crohn.

Antibioticele

Antibioticele cu spectru larg sunt folosite în cazul suprainfecțiilor, în formele grave de boală, cu febră și leucocitoză marcată; de asemenea se folosesc în tratamentul complicațiilor bolii Crohn – abcese, fistule, sindrom de poluare bacteriana apărută în contextul unei stenoze sau al unei derivații chirurgicale. Antibioticele folosite frecvent sunt Ciprofloxacina și/sau Metronidazolul. Ciprofloxacina 500mg x 2/zi se administrează singură sau în combinație cu Metronidazolul în tratamentul fistulelor. Metronidazolul este eficient în afectarea ano-rectală, în complicațiile perianale, profilaxia recidivelor post-operatorii. Doza recomandată este de 10-20 mg/kgc/zi, cu monitorizare neurologică și hematologică. Dacă apare neuropatie periferică se întrerupe tratamentul cu Metronidazol.

Agenții imunomodulatori

Agenții imunosupresori blochează proliferarea, activarea și mecanismele efectorii ale limfocitelor.

Cel mai frecvent folositi sunt Azatioprina și 6-Mercaptopurina; mai rar se utilizează Metotrexatul, Ciclosporina.

Azatioprina (AZA) este un antimetabolit care intervine în sinteza purinelor. După absorbție este convertită în proporție de circa 88% la ***6-Mercaptopurina (6-MP)***, care este forma activă. 6-MP este metabolizată intracelular la metaboliții activi – 6-Thioguanina. Atingerea unei concentrații stabile de 6-Thioguanină poate dura săptamâni-luni, explicând astfel acțiunea întârziată a Azatioprinei, cu efectele clinice care se observă după 2-3, până la 6 luni de la instaurarea terapiei. Există bolnavi la care chiar doze mici de thiopurine dau mielosupresie; acești pacienți au un deficit la nivelul enzimelor ce metilează thiopurinele în derivați netoxici- thiopurin-metiltransferaza- TPMT; de aceea se preferă dozarea TPMT înainte de începerea tratamentului.

Azatioprina (AZA)și 6-Mercaptopurina (6-MP) în doza de 2-3mg/kgc/zi, respectiv 1-1,5mg/kgc/zi, sunt indicate în:

- BC sau RCUH la pacienții cortico-dependeți în efortul de a scădea sau elimina folosirea corticosteroizilor
- BC sau RCUH care au avut un puseu sever care a necesitat tratament corticoid, în efortul de a evita folosirea pe viitor a corticoizilor
- BC sau RCUH care fac recădere la mai puțin de 1 an de la remisiune și care necesită tratament corticoid pentru re-inducerea remisiunii;
- BC pentru menținerea remisiunii, indiferent de distribuția bolii; e posibil ca imunosupresoarele să fie eficiente și în menținerea RCUH în remisiune, dar aceasta nu este o indicație stabilită, datele din studii fiind neconcludente deocamdată.

Principalele reacții adverse sunt neutropenia și mielosupresia. De aceea în primele 2 luni de tratament se monitorizează hemoleucograma inițial săptămânal, apoi la 2 săptamâni, cu întreruperea tratamentului la leucopenie < 3000/mmc, trombocitopenie < 70000/mmc sau scăderea cu mai mult de 20% a valorii hemoglobinei. După normalizarea valorilor se poate face o a doua încercare cu Azatioprina, folosind o doză redusă la jumătate. În caz de reapariție a efectelor adverse se renunță la terapia cu Azatioprină. Alte efecte adverse importante sunt hepatita, pancreatita, reacțiile alergice. În caz de pancreatita, nu se mai încearcă a doua oară folosirea Azatioprinei!

Metotrexatul (MTX) în doză de 15-25 mg/săptămâna, în administrare p.o. sau injectabilă, se folosește pentru inducerea remisiunii la pacienții cu BC activă refractară la alte tratamente sau la pacienții cortico-dependenți, la care se retrag corticoizii în paralel cu introducerea MTX. MTX induce remisiunea în 40/% din cazuri; efectul se instalează mai rapid decât la Azatioprină. MTX poate fi utilizat și ca tratament de întreținere la cei cu BC inactivă. Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei și enzimelor hepatice pe perioada tratamentului cu MTX. MTX este contraindicat la gravide din cauza teratogenicității și pe perioada tratamentului se recomandă contracepția pentru bărbați și pentru femei. Datele actuale sunt insuficiente pentru a susține utilizarea sa pentru inducția sau menținerea remisiunii în RCUH.

Ciclosporina poate fi folosită în cazurile rezistente la alte terapii. Răspunsul se instalează rapid (2 săptămâni). Principalele indicații sunt:

- Inducerea remisiunii în RCUH severă cortico-refractară – administrare i.v.;
- În RCUH severă care nu răspunde la terapia cu corticoizi în doză mare administrați timp de 7-10 zile;o altă posibilitate în aceste cazuri este colectomia;
- În BC fistulizantă (singura indicație a Ciclosporinei în BC).

Odată răspunsul terapeutic sau remisiunea obținute cu Ciclosporină i.v., trebuie continuată terapia cu Ciclosporină p.o. câteva luni, cu scăderea, dacă e cazul, a dozelor de corticoizi, inițierea AZA sau 6-MP ca tratament de întreținere și profilaxia infecțiilor cu Pneumocystis carinii.

Tacrolimus – un inhibitor de calcineurină care inhibă activarea limfocitelor T; este utilizat ca imunosupresor după transplantul hepatic sau renal. S-au efectuat studii care au arătat relativa eficiență a Tacrolimus în boala Crohn – forma fistulizantă sau forma rezistentă, dar deocamdată este utilizat rar. Pricipalul efect advers este nefrotoxicitatea.

Anticorpii monoclonali anti-TNF-α

Anticorpii monoclonali anti-TNF-α sunt reprezentați de Infliximab (Remicade), Adalimumab (Humira), Certolizumab pegol.

Factorul de necroza tumorală (TNF-α) este o citokina proinflamatorie eliberată de macrofagele prezentatoare de antigen și are un rol foarte important în inflamația intestinală din boala Crohn:

- determină activarea autocrină a macrofagelor;

- legarea TNF-α la limfocitele T reprezintă co-semnalul necesar pentru ca limfocitele T activate sa declanșeze răspunsul imun;
- induce expresia moleculelor de adeziune la nivel endotelial;
- are efect procoagulant la nivel endotelial;
- stimulează eliberarea de oxid nitric, factor activator plachetar și prostacicline la nivel endotelial;
- activează diapedeza leucocitară și degranularea granulocitelor;
- stimulează producția de metaloproteaze implicate în producere leziunilor intestinale.

Anti-TNF și infecțiile

Riscurile cele mai importante legate de administrarea anti-TNF sunt infecțiile oportuniste, care pot avea o evoluție extrem de severă la acești pacienți imunodeprimați. De aceea se verifică minuțios statutul infecțios al pacientului- antecedente de tuberculoză latentă sau activă+ IDR la tuberculină în unele regiuni+radiografia pulmonară, antecedente de infecții bacteriene, fungice (candidoză orală sau vaginală, intertrigo), status dentar, examen ginecologic cu frotiu vaginal (Herpes Papiloma Virus), imunizarea anti-hepatită B, cu verificarea titrului anticorpilor la cei vaccinați. În caz de TBC latentă se recomandă instaurarea unui tratament tuberculostatic cu Izoniazidă și Rifampicină și reevaluarea necesității tratamentului anti-TNF; acesta va fi temporizat minimum 3 săptămâni.

Reacțiile adverse sunt reprezentate de infecții, care pot apărea la circa 20% din pacienții tratați; uneori avem de-a face cu infecții grave (tuberculoză pneumonie, celulită). Mai pot apărea, mai ales după a doua administrare, febră, frison, erupții urticariene, hipotensiune sau hipertensiune arterială, dureri precordiale, dispnee.

Deoarece nu există încă date suficiente în privința administrării în siguranță la gravide sau a efectelor pe termen lung ale medicamentului, se recomandă folosirea metodelor contraceptive în perioada tratamentului și cel puțin 3 luni după întreruperea sa, atât la femei, cât și la bărbați.

Infliximab este un anticorp monoclonal chimeric de tip IgG care se leagă specific de factorul de necroză tumorală, blocând interacțiunea acestuia cu receptorii săi.

Consensul ECCO – 2006 recomandă folosirea Infliximab în boala Crohn în următoarele cazuri:

- formele active moderat –severe ileo-cecale, colonice sau în afectarea extinsă (> 100 cm) a intestinului subțire, în caz de rezistență sau intoleranță la corticoizi sau la imunomodulatoare (AZA, 6-MP, MTX);
- la pacienții cortico-dependenți în caz de eșec sau intoleranță la imunomodulatoare;
- pentru menținerea remisiunii când aceasta a fost obținută cu un anti-TNF, în caz de eșec al imunomodulatoarelor;
- forma activă fistulizantă, în caz de eșec al drenajului, antibioticelor și imunomodulatoarelor, cu condiția să fi eliminat posibilitatea existenței unui abces (prin imagistică RM de obicei).

Se recomandă utilizarea Infliximab și în RCUH severă, care nu a răspuns, în ciuda terapiei adecvate cu corticoizi sau imunomodulatoare.

Înainte de inițierea tratamentului cu un anti-TNF se recomandă să se stabilească o strategie terapeutică pe termen lung, cu investigarea tuturor opțiunilor posibile, să se aprecieze raportul risc-beneficiu, să îi fie clar explicate pacientului strategia, beneficiile și riscurile, să se facă profilaxia complicațiilor.

Infliximab ca terapie de inducție se administrează în perfuzie cu durata de aproximativ 2 ore, în doza de 5mg/kgc, la 0, 2 și 6 săptămâni. Efectul este rapid, cu scăderea indicelui de activitate a bolii Crohn cu 70 de puncte în prima săptămână. La pacienții care răspund la tratament se ia în considerare terapia de întreținere cu Infliximb- o doza de 5mg/kgc la 8 săptămâni. O a doua abordare constă în administrarea numai a terapiei de inducție, urmărirea evoluției și administrarea din nou de anti-TNF în caz de recidivă; în această a doua modalitate de abordare există riscul de reacții alergice severe datorită formării în timp de anticorpi anti-TNF alfa. La pacienții care nu au răspuns la terapia de inducție, nu există indicații de adminsitrare în continuare a Infliximab.

Contraindicațiile absolute ale administrării unui anti-TNF sunt infecțiile severe, abcesele, insuficiența cardiacă congestivă severă NYHA III/IV; contraindicțiile relative sunt ICC moderată, patologia demielinizantă – scleroza multiplă, neoplazie recentă (< 5 ani), stenoze simptomatice, pacient vârstnic cu comorbidități importante, dorința de sarcină.

Adalimumab este un anticorp monoclonal uman**,** acționează la fel ca Infliximab, dar se administrează subcutanat o dată la 2 săptămâni. Se poate administra și pacienților care nu au răspuns la Infliximab. Efectele adverse sunt reprezentate de riscul de infecții. Riscul de reacții alergice scade considerabil, având în vedere că este un anticorp monoclonal uman, nu murin, ca Infliximab. Alte efecte secundare: iritație și durere la locul de puncție.

Certolizumab pegol este un anticorp care conține un fragment Fab umanizat, care a fost aprobat de FDA în aprilie 2008. Poate fi administrat pacienților cu boala Crohn severă sau moderată care nu au răspuns la alte tratamente. Se administrează subcutanat la 4 săptămâni.

Probioticele

Probioticele sunt bacterii (frecvent lactobacili sau E.coli specia Nissle) care supraviețuiesc pasajului gastric și intestinal și ajung în colon. Aici se atașează la peretele intestinal și îl protejează de atacul microorganismelor patogene. Pentru aceasta este necesar ca zilnic să fie administrate alimente imbogățite cu cantități suficiente de probiotice. Mai nou, probioticele au devenit un agent farmaceutic și se administrează sub formă de soluții concentrate de anumite bacterii, în special E.coli Nissle. Sunt folosite în tratamentul de întreținere la pacienții cu RCUH care nu tolerează derivații de 5-ASA. Studiile au demonstrat că probioticele scad necesarul de corticoizi la majoritatea pacienților.

8.3 Tratament chirugical

La pacienții cu boală Crohn intervenția chirurgicală este necesară în 80% din cazuri la un moment dat în evoluția bolii. Indicațiile de intervenție imediată sunt rare: megacolonul toxic, perforația, peritonita, ileusul, hemoragia masivă. Intervenția chirurgicală este de asemenea indicată în caz de abcese (intră în discuție drenajul percutan al abcesului), perforații acoperite, fistulă în vezica urinară, compresia ureterului cu hidronefroză, subileus cronic cu stenoze fibroase. Indicații relative de intervenție chirurgicală sunt fistulele entero-cutanate, entero-vaginale, entero-enterice, fistulele anale. Inițial se tentează închiderea fistulelor cu tratament medicamentos (antibiotic – Ciprofloxacin și/sau Metronidazol, imunosupresor, anticorp monoclonal). O altă indicație sunt formele refractare la tratamentul medicamentos. Recidiva post-operatorie este foarte frecventă în boala Crohn și de aceea se operează numai când intervenția nu poate fi evitată și se încearcă excizia unui segment cât mai scurt de intestin, având în vedere posibilele intervenții chirurgicale viitoare și riscul de sindrom de intestin scurt.

În colita ulcerativă necesitatea intervenției chirurgicale apare în megacolonul toxic, perforație. O indicație discutată a colectomiei totale este colita ulcerativă cronică refractară la steroizi sau steriod-dependentă. De asemena este indicată când apare displazia epitelială – risc de cancer colo-rectal. Procedurile chirurgicale sunt proctocolectomia totală cu ileostomie permanentă sau cu formarea unui pouch (rezervor), proctocolectomia cu anastomoză ileo-anală, colectomia cu prezervarea rectului – risc de recidivă a bolii la nivelul rectului.

8.4 Tratament simptomatic

Se face tratament simptomatic pentru ameliorarea durerii (antialgice, antispastice), pentru diaree. Sunt interzise opioidele datorită riscului de perforație și/sau megacolon toxic; este acceptată loperamida- câte 2 mg după fiecare scaun diareic. În cazul deshidratării/ dezechilibrelor hidro-electrolitice severe se face reechilibrarea hidro-electrolitică. În caz de anemie severă (Hgb < 7g/dl) sunt necesare transfuzii sanguine.

8.5 Tratamentul individualizat în boala Crohn

Întâi trebuie stabilit clar sensul unor termeni frecvent întâlniți:

Boala localizată – afectarea intestinului (subțire + gros) pe < 30 cm; frecvent întâlnită în afectarea ileo-cecală.

Boala extinsă – afectarea intestinului (subțire + gros) pe > 100 cm (se referă la suma segmentelor discontinuu afectate).

Boala activă: Puseu ușor-CDAI = 150-220; Puseu moderat-CDAI = 220-450; Puseu sever-CDAI > 450.

Remisiune: CDAI < 150

Răspuns la tratament: scăderea CDAI cu minimum 100 puncte (se folosește in studiile clinice); trebuie făcută diferența între răspunsul la un tratament și remisiune.

Recădere: reapariția simptomelor la un pacient în remisiune.

Recidivă: reapariția leziunilor după rezecția chirurgicală completă a bolii macroscopice.

- **recidivă morfologică** – apariția de noi leziuni de boală Crohn după rezecția completă a bolii macroscopice; frecvent aceste leziuni apar in neo-ileonul terminal și/sau la nivelul anastomozei, fiind detectate endoscopic, radiologic sau chirurgical;
- **recidivă clinică:** reapariția simptomelor de boală Crohn după rezecția completă a bolii macroscopice, însoțită de reapariția leziunilor de boala Crohn.

Cortico-rezistență: persistența simptomelor in ciuda corticoterapiei în doză echivalentă cu prednisolon min 0,75mg/kgc/zi timp de 4 săptămani.

Cortico-dependență:

- incapacitatea de a reduce corticoizii sistemici la o doza echivalentă de prednisolon de < 10mg/zi sau Budesonide < 3mg/zi, în 3 luni de la inițierea corticoterapiei, fără ca aceasta să aibă drept rezultat recurența bolii active;
- recădere la mai puțin de 3 luni după oprirea corticoterapiei.

Tratamentul bolii Crohn active

BC ileo-cecală – puseu ușor	Budesonide 9mg/zi	Mesalazina – beneficii limitate Nu sunt recomandate antibioticele
BC ileo-cecală – puseu moderat	Budesonide 9mg/zi Corticoizi sistemici 1mg/kgc/zi	Antibiotice numai în suspiciunea de complicații septice asociate
BC ileo-cecală – puseu sever	Corticoizi sistemici (administrare orală sau intravenoasă)	Antibiotice numai în suspiciunea de complicații septice asociate
BC ileo-cecală – puseu sever-recădere	Corticoizi sistemici în asociație cu azatioprină/mercaptopurină/ metotrexat	
BC ileo-cecală – rezistență/ intoleranță la corticoizi sau imunomodulatoare	Infliximab/Adalimumab Intervenție chirurgicală	
BC colonică – puseu ușor BC colonică – puseu moderat sau sever	5-ASA (salazopirina) Corticoizi sistemici Corticoizi sistemici	Budesonide dacă e implicat doar colonul proximal Metronidazolul induce un răspuns, dar nu remisiune
BC colonică – recădere	Corticoizi sistemici în asociație cu azatioprină/mercaptopurină/ metotrexat	
BC colonică – rezistență/ intoleranță la corticoizi sau imunomodulatoare	Infliximab/Adalimumab Intervenție chirurgicală	

BC cu afectare extensivă a intestinului subțire (> 100 cm de intestin subțire afectat)	Corticoizi sistemici asociați cu azatioprină/mercaptopurină/ metotrexat Se adaugă suport nutrițional datorită malabsorbției importante asociate	Intervenția chirurgicală (stricturoplastia) – în cazul stenozelor lungi, fibroase Risc crescut de sindrom de intestin scurt în cazul rezecțiilor intestinale repetate
BC intestin subțire – rezistență/intoleranță la corticoizi sau imunomodulatoare	Infliximab	
BC esofagiană/ gastro-duodeonală	Inhibitor de pompă de protoni asociat, la nevoie, cu corticoizi sistemici și imunomodulatoare	Infliximab încazurile refractare Dilatări sau intervenție chirurgicală pentru stenoze

Boala Crohn – forma severă / fulminantă

Starea acestor pacienți este gravă. Se recomandă reechilibrarea hidro-electrolitică, corticoterapie parenterală, antibioterapie cu spectru larg, repaus digestiv și nutriție parenterală totală. Se impune consult chirurgical în prezența manifestarilor de ocluzie intestinală, mase abdominale palpabile, abcese, iritație peritoneală.

Boala Crohn perianală

Se recomandă tratament cu Metronidazol și Ciprofloxacin. În formele cu fistule care nu răspund la tratamentul antibiotic se încearcă imunosupresoare (cicolsporina) sau Infliximab (formele fistulizante active). Se recomanda rezecția chirurgicală a traiectelor fistuloase sau a abceselor perianale.

Boala Crohn – tratamentul de întreținere

În cazurile în care remisiunea s-a obținut prin tratament cu 5-ASA sau coticosteroizi nu este necesară terapia de întreținere. Dacă apar recăderi frecvente, atunci se recomandă imunosupresoarele (Azatioprina, Metotrexat) ca tratament de întreținere.

În cazurile în care remisiunea s-a obținut în urma unei intervenții chirurgicale, se recomandă tratament de întreținere cu Mesalazină. Aceasta s-a dovedit eficientă în profilaxia recidivelor post-operatorii. În caz de recurențe sub Mesalazină se recomandă folosirea imunosupresoarelor (Azatioprina, Metotrexat) în tratament de întreținere.

Tratamentul recăderilor

Pentru inducerea remisiunii se folosește de obicei același tratament care a indus remisiunea anterioară.

În caz de recădere precoce (< 3 luni) este indicată asocierea unui imunomodulator pentru a preveni alte recăderi. Nu este de obicei necesară reevaluarea distribuției bolii.

Boala Crohn corticodependentă – se recomandă asocierea imunomodulatoarelor. În caz de eșec se poate asocia Infliximab.

Tratamentul recidivei postoperatorii

Recidiva după rezecția completă a bolii macroscopice poate fi morfologică și clinică. Factorii prognostici pentru recidivă sunt patternul penetrant al bolii, rezecția ileală sau ileo-colonică, cu anastomoza ileo-colonică, fumatul.

Se recomandă efectuarea unei colonoscopii la 6 luni de la operație, pentru a identifica pacienții care prezintă leziuni severe – severitatea leziunilor fiind un factor prognostic pentru recurența simptomatologiei și, eventual, apariția complicațiilor.. Recidiva endoscopică este apreciată dupa scorul Rutgeerts: 0 = fără leziuni; 1 = mai puțin de 5 leziuni aftoide; 2 = mai mult de 5 leziuni aftoide, cu mucoasă normală între ele sau leziuni mai mari „pe sărite" sau leziuni limitate la nivelul anastomozei (< 1cm); 3 = ileită aftoidă difuză, cu inflamația difuză a mucoasei; 4 = inflamație difuză ileală, cu ulcerații mari, noduli, stenoze. Hiperemia și edemul nu sunt considerate semne de recidivă.

Odată identificați pacienții cu leziuni importante, se poate opta pentru tratament cu derivați de 5-ASA in doze mari (valoare limitată – reducerea cu 10% a riscului absolut de recidivă la 18-24 luni), antibiotice derivate de imidazol (eficiente pe perioada administrării, dar având dezavantajul că nu pot fi utilizate pe termen lung – risc de neuropatie periferică), imunosupresoare de tipul AZA, 6-MP (mai eficiente decât 5-ASA și antibioticele).

8.6 Tratamentul individualizat în rectocolita ulcero-hemoragică

RCUH distală (proctita și proctosigmoidita)

În puseele de activitate ușoară-moderată de prima linie se folosesc preparate topice pe baza de 5-ASA (supozitoare, microclisme de retentie) sau corticosteroizi topici (spume intrarectale sau microclisme de retenție). De reținut ca supozitoarele și spumele sunt eficiente în formele extinse până la 20 cm de OA, iar microclismele în formele până la 60 cm de OA.

O alternativa este tratamentul oral cu 5-ASA sau Salazopirina în doza de atac (Mesalazina 2,4- 4,8g/zi, Salazopirina 3-4g/zi)

Dacă nu apare remisiunea se introduc în tratament corticosteroizii sistemici, în adminstrare orală (Prednison p.o. 30- 40 mg/zi). După obținerea remisiunii clinice se scad treptat dozele de corticosteroizi, până la 0 și se introduce tratamentul de întreținere cu derivați de 5-ASA p.o. sau topici

În cazul puseelor de activitate severă de proctită/ proctosigmoidită se folosesc de la început corticoizi sistemici și 5-ASA topici-microclisme.

În formele refractare se adaugă la corticosteroizi tratament imunosupresor – Ciclosporina sau Tacrolimus. În aceste cazuri tratamentul de întreținere se va face tot cu imunosupresoare (Azatioprina, 6-Mercaptopurina).

RCUH extinsă – pusee ușoare-moderate de activitate

Tratamentul de prima linie sunt 5-ASA sau Salazopirina oral, în doze de atac timp de 3-4 săptămâni.

În caz de răspuns favorabil se trece la terapia de întreținere cu aceleași medicamente, dar în doze mai mici.

În absența răspunsului după 4 săptămâni se introduc steroizii sistemici în administrare orală (Prednison 30-40 mg/zi). După obținerea remisiunii clinice se scad treptat dozele de corticosteroizi, până la 0 și se introduce tratamentul de întreținere cu derivați de 5-ASA sau Salazopirină oral.

RCUH – puseu sever de activitate/ RCUH fulminantă

Starea acestor pacienți este gravă și riscul de complicații severe – megacolon toxic, perforație, este mare. Se recomandă reechilibrarea hidro-electrolitică, corticoterapie parenterală, antibioterapie cu spectru larg, repaus digestiv și nutriție parenterală totală la nevoie. Următorul pas este administrarea de imunosupresoare (Ciclosporina) 10 zile, iar în caz de eșec se pune problema colectomiei pentru controlul manifestărilor bolii.

RCUH – formele corticodependente sau corticorefractare

În cazul puseelor de acutizare care nu răspund la administrarea de corticozi intravenos (forme corticorefractare) se indică folosirea imunospresoarelor atât pentru inducția remisiunii (Ciclosporina, Tacrolimus), cât și în terapia de întreținere (Azatioprina, 6-Mercaptopurina). La non-responsivi se recomandă colectomia ca alternativă terapeutică.

Există cazuri în care remisiunea este indusă de către corticoizii sistemici, dar apare reactivarea bolii atunci când se încearcă scăderea dozelor de corticoizi sub o anumită valoare. Necesitatea administrării unei doze de Prednison mai mare de 15 mg/zi pe o perioadă mai lunga de 6 luni defineste corticodepedența. În aceste cazuri este contraindicată continuarea terapiei cu steroizi, datorită riscului mare de efecte adverse pe care aceștia îl au în administrarea prelungită. Se recomandă terapia imuno-supresoare cu Azatioprină sau 6-Mercaptopurină, pe o perioadă de 1-4 ani.

RCUH – tratamentul de întreținere/ menținere a remisiunii

După obtinerea remisiunii se recomanda tratament de întreținere pe viață pentru a împiedica apariția recidivelor. Medicamentele folosite în tratamentul de întreținere sunt derivații de 5-ASA sau Salazopirina în administrare orală (Mesalazina 1-2 g/zi, Balsalazina 2,5 g/zi, Sulfasalazina 2-4g/zi – de ales la cei cu artropatii reactive, Olsalazina 1,5-3 g/zi la cei cu colita stânga sau intoleranță la alți 5-ASA). În cazurile de proctită/proctosigmoidită se poate folosi Mesalazina topic 1 g/zi, cu sau fără Mesalazina în administrare orală. Totuși, avantajele și dezavantajele continuării tratamentului cu aminosalicilați sunt de discutat la pacientul aflat în remisiune de peste 2 ani.

Steroizii nu se utilizează pentru menținerea remisiunii, datorită efectelor adverse severe în administrarea pe termen lung.

Azatioprina 1,5-2,5 mg/kg/zi sau Mercaptopurina 0,75-1,5 mg/kg/zi sunt rezervate ca tratament de întreținere pentru cazurile cortico-refractare sau cortico-dependente

și în cazurile de recurențe frecvente sub tratament cu 5-ASA (formele de boală cronic-active).

În caz de intoleranță la produșii 5-ASA o alternativă este tratamentul de întreținere cu Escherichia coli Nissle.

9. Sarcina și bolile inflamatorii intestinale

Este recomandat ca sarcina să survină în perioada de remisune a unei boli inflamatorii. În acest caz probabilitatea de a da naștere unui copil sănătos este la fel de mare ca și la femeile sănătoase. O activitate inflamatorie crescută a bolii la momentul concepției poate afecta nefavorabil sarcina și este asociată cu o rată mai mare a complicațiilor (naștere prematură, greutate mică la naștere).

În cazurile în care concepția se face în perioada de remisiune, rata recăderilor în cursul sarcinii este aceeași ca la femeile neînsărcinate. În cazul concepției în perioada de activitate a bolii, 2/3 din paciente vor ramâne în faza activă, iar 2/3 din acestea vor avea o agravare a bolii.

Cel mai mare risc pentru mamă și făt este boala activă, nu medicația folosită.

Studiile nu au produs dovezi că embrionul sau fătul ar fi afectat de tratamentul cu cortizon sau derivați de 5-ASA. Dacă sarcina apare în timpul tratamentului cu unul dintre aceste preparate, medicația nu trebuie suprimată, deoarece o creștere a activității bolii reprezintă un risc mult mai mare pentru făt. Dacă în timpul sarcinii apare un episod de acutizare, acesta trebuie tratat cu medicamente (derivați de 5-ASA, corticoizi sistemici) în dozele adecvate pentru a induce remisiunea cât mai repede.

Pentru budesonide nu există încă experiență clinică suficientă.

În ceea ce privește utilizarea anticorpilor monoclonali, datele nu sunt suficiente, așa că se recomandă ca în timpul tratamentului și cel puțin 3 luni după întreruperea lor femeile și bărbații trebuie să folosească metode contraceptive, datorită riscului acestor medicamente de a produce complicații ale sarcinii.

Este permisă alăptarea la sân la mamele care sunt pe tratament cu derivați 5-ASA sau corticoizi sistemici în doză mică, deoarece doar cantități neglijabile din aceste medicamente trec în lapte. Se recomandă totuși reducerea cât mai rapidă a dozei de corticoid. Este interzisă alăptarea la sân dacă mamele sunt în tratament cu azatioprină, 6-mercaptopurină, metotrexat, ciclosporină, tacrolimus, infliximab.

Bibliografie selectivă

E.F. Stange, S.P.L. Travis, S. Vermeire, C. Beglinger, L. Kupcinkas, K. Geboes, *European evidence based consensus on the definitions and diagnosis and management of Crohn's disease*. doi:10.1136/gut.2005.081950a.2006;55;1-15 Gut.

Feldman: *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*.

Gheorghe L., *501 Întrebări despre patologia digestivă în sarcină*.

Gheorghe L., Gheorghe C., Vademecum în Gastroenterologie, Editura Nemira, 2002, 159-177.

Lichtenstein G.R., Abreu M.T., Cohen R., Tremaine W., *American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease.* Gastroenterology 2006 Mar; 130(3): 935-9.

Livia Biancone, Pierre Michetti, Simon Travis, Johanna C. Escher, Gabriele Moser, Alastair Forbes, Jörg C Hoffmann, Axel Dignass, Paolo Gionchetti, Günter Jantschek, Ralf Kiesslich, Sanja Kolacek, Rod Mitchell, Julian Panes, Johan Soderholm, Boris Vucelic, Eduard Stange, *European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis – special situations, Journal of Crohn's and Colitis*, 2008, 2, 63-92.

M. Allez, *Maladie de Crohn – Biothérapies et stratégie thérapeutique – DES Hépato-gastroentérologie de L'Ile-de-France*, 2007-2008

R. Caprilli1, M.A. Gassull, J.C. Escher, G. Moser, P. Munkholm, A. Forbes, D.W. Hommes, H. Lochs, E. Angelucci, A. Cocco, B. Vucelic, H. Hildebrand, S. Kolacek, L. Riis, M. Lukas, R. de Franchis, M. Hamilton, G. Jantschek, P. Michetti, C. O'Morain, M.M. Anwar, J.L. Freitas, I.A. Mouzas, F. Baert, R. Mitchell, C.J. Hawkey, *European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations*, Gut 2006; 55 (Supplement 1): i36-i58; doi: 10.1136/gut.2005.081950c.

S.P.L. Travis, E.F. Stange, M. Le´mann, T. Øresland, Y. Chowers, A. Forbes, G. D'Haens, G. Kitis, A. Cortot, C. Prantera, P. Marteau, J.-F. Colombel, P. Gionchetti, Y. Bouhnik, E. Tiret, J. Kroesen, M. Starlinger, N.J. Mortensen, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) – *European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management*. Gut 2006; 55 (Suppl I): i16-i35. doi: 10.1136/gut.2005.081950b

S.P.L. Travis, E.F. Stange, M. Lọmann, T. Øresland, W.A. Bemelman, Y. Chowers, J.F. Colombel, G. D'Haens, S. Ghosh, P. Marteau, W. Kruis, N.J.McC. Mortensen, F. Penninckx, M. Gassull, *European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: current management*, Journal of Crohn's and Colitis, 2008, 2, 24-62.

CAPITOLUL X

CANCERUL COLO-RECTAL

Dr. Eugen Crăciun, șef lucrări dr. Gabriel Constantinescu

I. Epidemiologie

Cancerul colo-rectal(**CCR)** reprezintă la ora actuală cea mai frecventă boală malignă digestivă, atât în Europa cât și în SUA, reprezentând în același timp a doua cauză de mortalitate generală prin cancer, la ambele sexe (după plămân la bărbat respectiv sân la femeie). La nivelul anului 2006, au fost inregistrate 148600 cazuri noi în USA și 58000 decese secundare **CCR** (o proporție depășită doar de cancerul pulmonar). Mortalitatea la nivel mondial este estimată la cca 500.000/an, însă incidența bolii cunoaște o amplă variabilitate geografică, existând o creștere evidentă la nivelul ariilor geografice cu statut socio-economic crescut (Europa Occidentală, America de Nord, Australia, Noua Zeelandă), în relație de directă proporționalitate cu modul de alimentație și probabil cu unii factori genetici.

CCR este indeobște o boală a vârstei înaintate; se estimează că în SUA probabilitatea ca un individ să dezvolte în cursul vietii **CCR** este de cca 2.5%, incidența crescând în special peste vârsta de 50ani și fiind mai mare la afro-americani.

Romania se înscrie în clasa de prevalența medie, dar îngrijorarea provine din creșterea accelerată a incidenței în ultimul deceniu, aproape dublându-se. Astfel, de la 13cazuri/%ooo locuitori în 1994 aceasta a crescut la 23/%ooo lucuitori în 2002, în condițiile scăderii în acest interval a populației cu aproape un milion de locuitori.

II. Patogenie

Este cunoscut faptul că majoritatea **CCR** (cca 90%) iau naștere din leziuni adenoamatoase preexistente, urmând în linii mari modelul de dezvoltare carcinogenetică descris de Fearon și Vogelstein în 1990. Acesta explică evoluția unei celule epiteliale normale care acumulând alterări genetice succesive se transformă în adenom și apoi în carcinom. Adenoamele reprezintă așadar leziuni premaligne, neoplazice,

spre deosebire de alte leziuni polipoide, non-neoplazice, precum polipii inflamatori, polipii juvenili, hamartomatoși sau hiperplastici.

Există câteva argumente solide, bazate pe date epidemiologice, în favoarea secvenței adenom-cancer:

- în regiunile cu o prevalență crescută a cancerului colonic se înregistrează de asemenea și o rată crescută a prezenței polipilor adenomatoși;
- pacienții la care s-au descoperit polipi adenomatoși au avut un risc mai mare de a dezvolta ulterior alte adenoame sau chiar **CCR**, în 30 până la 50% din cazuri;
- polipii adenomatoși sunt identificați la vârste mai tinere cu cca 10-15ani decât în cazul cancerelor colo-rectale;
- susceptibilitatea dezvoltării adenoamelor respectiv **CCR** are o componentă ereditară comună;
- polipectomia practicată odată cu descoperirea colonoscopică a leziunilor adenomatoase scade probabilitatea dezvoltării ulterioare a unui **CCR**.

Problematica polipilor în patogeneza CCR

Polipii (polipii neoplastici), sunt leziuni displazice prin definiție, în acest grup intrând atât polipii benigni (adenoamele) cât și polipii malignizați(adenoame care conțin celule carcinoamatoase).

1. Polipii adenomatoși sunt din punct de vedere macroscopic leziuni protruzive în lumenul colonic care pot lua o formă pediculată sau sesilă, funcție de prezența sau nu a unui pedicul și de baza de implantare la nivelul mucoasei intestinale. Din punct de vedere histologic polipii neoplazici sunt formațiuni adenomatoase care în funcție de pattern-ul glandular se împart în **tubulare** (pattern glandular extrem de ramificat, arborescent), **viloase** (glande extinse în profunzime direct de la suprafața către centrul polipului, cu aspect digitiform) și **tubulo-viloase** (atunci când există caracteristici comune celor două tipuri descrise anterior). Adenoamele tubulare reprezintă majoritatea netă din punct de vedere histologic, 70-80% corespunzând acestui subtip histologic. Conform World Health Organization, unui polip îi este atribuit un anumit subtip histologic dacă cel puțin 80% din structura sa este corespunzătoare acelui pattern.

Cu cât un polip este de dimensiuni mai mari, cu atât crește probabilitatea de a fi un polip vilos. În același timp, crește și probabilitatea existenței unei componente carcinomatoase la un polip vilos versus unul tubular de aceeasi dimensiune. Oricum, indiferent de histologie, polipii de peste 1cm diametru au probabilitate mai mare de a fi malignizați.

Studiile necropsice au arătat că prezența adenoamelor este frecventă la persoanele de peste 50ani, crescând cu vârsta; în același timp, doar o mică parte din polipii adenomatoși se transformă malign, cca 5% conform „Journal of Cancer National Institute”, aceasta depinzând însă major, conform celor subliniate anterior, de dimensiunea și histologia polipului, ca și de numărul de adenoame descoperite la explorarea inițială. Spre exemplu, probabilitatea este estimată la 1% în cazul adenoamelor de sub 1cm diametru, față de 20-50% în cazul celor de peste 2 cm. În ce

privește durata pentru ca un polip adenomatos să devină clinic semnificativ, aceasta este estimată la cca 5 ani.

Frecvent sunt descrise la colonoscopie leziuni sincrone, până la 30% din cazuri; din acest motiv derivă și obligativitatea vizualizării endoscopice a întregului colon odată ce o astfel de leziune a fost descrisă la nivelul colonului stâng sau rectului.

Alterări genetice care conduc la secvența polip adenomatos – cancer

Evoluția epiteliului colonic normal către o structură adenomatoasă, apoi către malignizare și în sfârșit către carcinom invaziv, presupune o serie de alterări genetice care survin de-a lungul unei perioade lungi de timp, plecând de la o singură celulă epitelială colonică. Mutațiile genetice determină atât activarea proliferării celulare (prin alterari ale protooncogenelor) cât și inhibiția apoptozei (prin alterarea genelor de supresie tumorală), la care se pot adăuga alterări ale genelor reparatoare ale mutațiilor apărute în cursul replicării (anti-mutatoare). Astfel, celula neoplazică dobândește în urma acestor transformări genetice un avantaj proliferativ față de celulele epiteliale vecine, determinând apariția unei clone neoplazice. În cursul expansiunii clonale celulele neoplazice pot acumula noi mutații genetice care conduc eventual către selecția unei clone cu potențial de invazivitate.

Modelul Vogelstein explică unele din posibilele căi patogenice ale apariției displaziei și ulterior a cancerului colo-rectal. Acest model descrie modificări genetice apărute succesiv la nivelul câtorva gene, dintre care APC (la pacienții cu polipoza adenomatoasa familiala), K-ras, DCC și p53.

Genele-cheie implicate în patogenia **CCR** se împart în 3 mari categorii:

1) Proto-oncogenele – care controlează proliferarea celulară – în această categorie se încadrează oncogena K-ras;
2) Genele de supresie tumorală (anti-oncogene) – cum sunt APC și p53;
3) Genele implicate în repararea mutațiilor apărute în cursul replicării (anti-mutatoare) – hMSH2, hMLH1, hMLH2.

Mutațiile la nivelul genei APC alterează pe de o parte adeziunea celulară, prin modificarea legării B-cateninei, dar acționează și prin alte mecanisme patogenice cum ar fi activarea factorului de transcripție C-myc. Pierderea funcției genei APC joacă astfel un rol în inițierea neoplazică. În ce privește gena K-ras, mutațiile acesteia induc proliferare tumorală prin intermediul unui mecanism de fosforilare a procaspazei, ducând în ultimă instanță la blocarea apotozei. Alte gene modificate, implicate în poliferarea clonei neoplazice sunt SMAD4 și SMAD2, care determină activarea TGF-B. Acumularea altor modificări genetice cum sunt aneuploidia ADN-ului și alterarea genei p53 conduc la accentuarea caracterelor de malignitate.

Mecanismele carcinogenetice descrise mai sus intră în categoria cu stabilitate a microsateliților. În același timp, un alt model de mecanisme carcinogenetice presupune existența unor mutații la nivelul genelor anti-mutatoare, responsabile pentru repararea erorilor de replicare, ducând astfel la un fenotip „mutator”, fenomen numit instabilitatea microsateliților. Ilustrarea cea mai elocventă a acestuia în cadrul cancerelor colonice este sindromul Lynch. Acest sindrom presupune dezvoltarea cancerului

colonic ereditar non-polipozic (sdr. Lynch I) la care se pot adauga alte cancere digestive și extradigestive (Lynch II) – vezi mai jos, tabelul I.

TABELUL I – Cancere ereditare non-polipozice

Sindrom Lynch I	**Sindrom Lynch II**
Localizare exclusiv la colon și rect **CCR** diagnosticat la vârstă tânără (sub 45ani) Predilecție pentru localizarile proximale (colon drept) Cancere multiple (sincrone sau metacrone) în aprox. 35% din cazuri Variante histologice agresive (tumori mucinoase sau slab diferențiate/ nediferențiate Secvență accelerată adenom-carcinom Instabilitate a microsateliților (peste 90%)	Cancer localizat la colon sau rect ***plus*** variate alte localizari maligne **extracolonice**: endometru, ovar, sân, stomac, pancreas, uroteliu, intestin subțire, ficat, căi biliare, SNC – risc cumulativ pe parcursul vieții de cca 40%

2. Polipii malignizați. Așa cu am amintit mai sus orice polip adenomatos prezintă, definitoriu, un grad de **displazie**. Medicina clasică postulează trei grade de displazie:

- Ușoară
- Medie
- Severă

Anumiți polipi pot conține întregul spectru histologic de la displazie ușoară la severă dar în acest caz el este catalogat histologic dupa structura cu cel mai înalt grad de displazie.

Atunci când în structura polipului apar celule maligne apar trei categorii histologice distincte, categorii care sunt abordate clinic cu o strategie diferită:

1) Polipii cu carcinom in situ;
2) Polipii cu carcinom intramucosal;
3) Polipii maligni.

Polipii cu **carcinoma in situ**, prezintă celule degenerate malign care proliferează intracriptic și lasa indemnă membrana bazală.

Actualmente există tendința de a grupa histologic polipii adenomatoși și a-i clasifica astfel:

- Polipii care au displazie ușoară sau medie – sunt **polipi cu displazie low grade**;
- Polipii cu displazie severă sau carcinoma ***in situ*** – **displazie high-grade**.

Polipii care prezintă focare de celule degenerate malign, proliferate dincolo de membrana bazală dar până la lamina propria a mucoasei – sunt **polipi cu carcinom intramucosal**. Atât polipii cu carcinoma in situ cât și cei cu carcinom intramucosal sunt leziuni non-invazive fără potențial metastatic deoarece limfaticele nu se intâlnesc în mucoasa deasupra muscularis mucosae.

În situația în care celulele maligne au trecut dincolo de muscularis mucosae – categoria histologică poartă denumirea de polip cu carcinom invaziv. **Polipul malign** (figurile 1-5), prin definiție, presupune prezența cel puțin a unui focar de celule

maligne care au trecut dincolo de muscularis mucosae. Este de reținut faptul că semnificația clinică (inclusiv evolutivă) a polipilor este corelată cu încadrarea într-un diagnostic histologic.

III. Etiologie

Ca și majoritatea cancerelor, dezvoltarea **CCR** presupune o interacțiune complexă între predispoziția genetică, condiții predispozante individuale (vârsta peste 40 ani, istoric personal de adenoame sau **CCR**, boli inflamatorii intestinale idiopatice – RCUH și boala Crohn) și diverși factori de mediu (dieta, obezitatea, sedentarismul, fumatul, consumul unor medicamente cu rol protector) – vezi tabelul II.

TABELUL II – Factorii de risc pentru dezvoltarea CCR

Predispoziția genetică (ereditară) **Sindroame de FAP** **HNPCC** **CCR familial**
Istoricul personal de adenoame / cancer colo-rectal
Boli inflamatorii intestinale idiopatice
Vârsta peste 50ani
Dieta* – hipercalorică, hiperlipidică, hiperproteică (carne roșie)
Obezitatea*, sedentarismul*
Rol probabil protector*: • medicamente* – AINS, estrogenii • dieta bogata în fibre vegetale, calciu, vitamina C, D, E • activitatea fizică, BMI scăzut

**pe baza studiilor epidemiologice (datele din studiile controlate sunt mai puţin convingătoare)*

A. Predispoziţia genetică

Circa 25% din pacienții cu **CCR** au un istoric familial de boală, sugerând implicarea unui factor genetic, în vreme ce 75% din cazuri sunt încadrate ca și **CCR** sporadic, neidentificându-se o cauză ereditară.

CCR ereditar apare în cadrul a 3 categorii:

1) Sindroamele de Polipoza Adenomatoasă Familială (FAP), probabil cea mai studiată condiție dar și cea mai rară – sub 1% din totalul **CCR**;
2) Cancerul colo-rectal ereditar non-polipozic (HNPCC) – cca 5% din cazuri;
3) **CCR** familial – caracterizat prin existența unui istoric familial de **CCR**, fără a se putea încadra însă într-una din primele două categorii de mai sus, bine definite dpdv al mecanismelor genetice și evoluției clinice; această din urmă categorie este de departe cea mai frecventă, reprezentând cca 20% din cazurile de **CCR**.

1. Sindroamele de polipoză adenomatoasă familială

Sindroamele de FAP se caracterizează prin dezvoltarea progresivă a multipli polipi adenomatoși în lumenul colonic (sute, dar de obicei mii) în asociere sau nu cu variate manifestări extraintestinale.

FAP este o condiție cu transmitere autosomal dominantă, determinată de mutații apărute în gena APC (anti-oncogena situată pe cromozomul 5) și care presupune apariția începând din a doua decadă de viață (de obicei după vârsta de 10-12ani) a multipli polipi colonici, de obicei mici, sub 1cm, de-a lungul întregului lumen colonic, pe care îl tapetează progresiv în totalitate; evoluția acestora este inexorabilă către malignizare, de obicei în decursul primelor patru decade de viață, în lipsa tratamentului radical, care este procto-colectomia totală.

Prezența polipozei colonice se poate însoți de dezvoltarea unor manifestări extracolonice – tumori desmoide, osteoame, chiste epidermoide, hipertrofie de epiteliu pigmentar retinian, polipi și cancere ale tubului digestiv superior (cancere periampulare) – cazul *sindromului Gardner*, respectiv de tumori ale sistemului nervos – în cadrul *sindromului Turcot.* Există și o variantă de *FAP atenuată*, care presupune prezența unui număr mai mic de adenoame (de obicei sute), cu o distribuție predominant proximală și o evoluție mai puțin agresivă.

Din punct de vedere clinic boala poate rămâne mult timp asimptomatică, până spre decada a patra de viață, caz în care probabilitatea de malignizare este deja mare. De aceea, testarea în cazul probabilității de FAP trebuie să înceapă de la vârsta de 10-12 ani cu recto-sigmoidoscopie, ocazie cu care se vor preleva și probe histologice mucosale pentru identificarea modificărilor adenomatoase subtile. Acolo unde este disponibilă, testarea genetică reprezintă standardul de diagnostic, pentru a se identifica între membrii familiei respective pe cei purtători ai mutației genetice. Dată fiind variabilitatea acestor mutații se procedează la testarea cazului index (primul membru identificat în familia respectivă), urmând apoi să fie cautată respectiva mutație la toți ceilalți membri. În cazul pozitivității se procedează la explorarea endoscopică a colonului. De asemenea, endoscopia superioară este indicată de rutină pentru identificarea unor leziuni cu potențial malign la nivelul stomacului și duodenului.

În momentul identificării leziunilor adenomatoase se recomandă programarea pentru intervenția chirurgicală în scop profilactic, care de obicei se efectuează după varsta de 20 ani și constă în proctocolectomie totală cu anastomoză ileo-anală și rezervor ileal în J (J-pouch).

2. Cancerul colo-rectal ereditar non-polipozic HNPCC

Este, ca și FAP, o formă de cancer ereditar transmis autosomal dominant, contând însă pentru cca 5% din totalul **CCR**.

Din punct de vedere clinic acest tip de **CCR** se caracterizează prin apariția la vârste sub 50 de ani, prin predominanța localizărilor proximale și prin asocierea frecventă a altor cancere primitive – în special cancerele genitale la femei (ovar, endometru).

HNPCC reprezintă o variantă specifică de cancer familial. În scopul identificării clinice a subiecților cu acest sindrom au fost elaborate criterii de încadrare, grupate sub denumirea de criteriile Amsterdam (vezi tabelul III).

TABELUL III – Criteriile Amsterdam pentru HNPCC (revizuite)

Minim 3 subiecți înruditi, cu cancer colo-rectal *plus următoarele:*	1. Unul din subiecții afectați este rudă de gradul I cu ceilalți doi
	2. Cel puțin două generații succesive afectate
	3. Cel puțin unul din subiecții afectati este diagnosticat sub 50 ani
	4. Absența fenotipului FAP în toate cazurile
	5. Diagnostic histo-patologic în toate cazurile

Folosind aceste criterii se pot identifica familiile ai căror membri trebuie testați genetic. Pe lângă testarea instabilității microsateliților se caută existența mutațiilor la nivelul genelor de reparație a erorilor apărute în cursul replicarii ADN-ului; este vorba în special de genele anti-mutatoare hMSH2 și hMLH1. Din păcate aceste teste genetice nu sunt foarte sensibile și în plus sunt foarte costisitoare. De aceea, odată identificată o mutație, aceasta se va cerceta și la ceilalți membri ai familiei.

Odată identificați subiecții la risc (pozitivi la testarea genetică) se recomandă colonoscopie la 1-2 ani interval incepând de la varsta de 20-25 ani sau cu 10 ani mai devreme decât cel mai tânăr membru al familiei afectat. La femei se recomandă în plus, în cadrul screeningului, ecografie anuală transvaginală începând de la vârsta de 25 de ani.

În momentul identificării unui adenom sau carcinom colonic se poate lua în considerare după unii autori inclusiv varianta colectomiei totale, cu ileo-recto-anastomoză.

3. CCR familial

Se consideră că cca 20% din **CCR** au o anumită agregare familială, în afara cancerelor ereditare „pure” (FAP și HNPCC). Riscul individual standard de **CCR** a fost estimat în Statele Unite la 2.5%. Acest risc poate crește în cazul unui individ care are în familie persoane cu **CCR** în antecedente, riscul relativ crescând în acest caz de la 1,5 ori în cazul unui individ cu o rudă de gradul II sau III cu **CCR**, până la de 3-4 ori atunci când două rude de gr I indiferent de vârstă sau o rudă de gr I sub 50 de ani au fost diagnosticate cu **CCR**.

B. Condiții predispozante individuale

Aici sunt încadrate:

- **vârsta (peste 50ani)**;
- **obezitatea**;
- **istoricul personal de adenoame colo-rectale sau CCR**;
- **bolile inflamatorii colonice idiopatice**.

Istoricul personal de adenoame colo-rectale sau CCR. După cum s-a menționat anterior, majoritatea **CCR** provin din adenoame prexistente, chiar dacă numai o

minoritate dintre acestea progresează în timp către **CCR**. Intervalul de timp al progresiei este extrem de variabil și variază mai ales în raport cu dimensiunea polipului (scade invers proportional), histologia polipului (polipii viloși au probabilitate semnificativ mai mare de transformare malignă) și numarul de polipi adenomatoși descoperiți la explorarea inițială.

Odată rezecat unul sau mai mulți polipi adenomatoși în cursul colonoscopiei inițiale, se recomandă reevaluare colonoscopică funcție de „complexitatea" polipului – la interval de cel mult 3 ani pentru polipii „avansați" (peste 2cm, componentă viloasă semnificativă) respectiv 5 ani pentru polipii simpli (mici, componentă tubulară).

În ce privește **CCR**, post-operator se recomandă reevaluare colonoscopică în primele 6 luni, în cazul în care colonoscopia nu a fost completă pre-operator, cu îndepărtarea tuturor leziunilor cu potențial neoplazic restante. Ulterior se recomandă reevaluare după maxim 3ani în cazul cancerului colonic respectiv urmărire la 6 luni în primii doi ani în cazul cancerului rectal pentru care s-a practicat rezecție locală.

Bolile inflamatorii intestinale idiopatice – BII. Cu cât mai îndelungată evoluția unei **BII** și cu cât mai severă boala, cu atât mai mare riscul de dezvoltare a **CCR**. Comparativ, RCUH determină un risc relativ de **CCR** de cca 2 ori mai mare decât boala Crohn. De aceea, se recomandă screening colonoscopic la 1-2 ani interval după 8 ani de evoluție în cazul unei pancolite și respectiv după 15 ani în cazul unei colite stângi. În cursul colonoscopiilor se vor preleva biopsii din 10 în 10 cm, din patru cadrane, în total se recomandă minim 32 biopsii – acordându-se atenție în mod special maselor lezionale, ariilor neregulate și stenozelor. Un screening pozitiv este considerat nu doar prezența malignitații ci și a displaziei severe sau a displaziei ușoare multifocale la nivelul mucoasei plate, caz în care de obicei se ia în considerare colectomia totală datorită riscului foarte mare de evoluție a acestor leziuni.

C. Factorii de mediu

Au fost identificați atât factori de risc cât și factori protectori (vezi tabelul II).

1. Dieta

Rolul dietei în etiologia **CCR** respectiv în ce privește protecția față de dezvoltarea **CCR** a fost studiat de multă vreme și chiar dacă există unele controverse, au fost totuși identificați factori de risc și respectiv factori protectori. Aceste observații se bazează mai ales pe date epidemiologice decât pe studii controlate, riguroase.

Dintre **<u>factorii de risc</u>** sunt incriminate atât cantitatea de grăsimi și carne roșie din dietă, cât și valoarea calorică totală a alimentelor ingerate. Există de altfel o relație direct proporționala între obezitate ca factor independent și riscul de **CCR**, fapt demonstrat în studii prospective. Riscul relativ crește la un BMI de peste 25 între 1.20 și 1.84.

a. Grăsimile. Studii experimentale au demonstrat relația dintre cantitatea de grăsimi din dietă și carcinogeneză, ca și unele studii epidemiologice care au arătat

frecvența mai mare a **CCR** în populațiile cu dietă bogată în grăsimi. Aceste studii inițiale nu au fost ulterior confirmate de studii de cohortă sau de o meta-analiză a 13 studii caz-control, cu toate acestea se consideră justificată această asociere și există recomandări ferme în privința reducerii cantității totale de grăsimi din dietă (fapt care, desigur, are și alte efecte benefice asupra sănătății). S-a postulat că grăsimile din dietă cresc concentrația de acizi biliari în intestin, care în prezența bacteriilor determină un exces de diacilglicerol implicat în amplificarea semnalelor de replicare celulară.

b. Carnea. Carnea roșie este asociată cu creșterea riscului de **CCR**, mai ales cea procesată termic, arată un review pe această temă. Se presupune ca și mecanism formarea aminelor heterociclice în cursul preparării la temperaturi mari.

Dintre **<u>factorii protectori împotriva CCR</u>** se pot enumera fibrele din dietă (legume și fructe), calciul, vitaminele anti-oxidante, folații și metionina; dintre medicamente, AINS s-au demonstrat eficiente și mai recent hormonii estrogeni.

a. Fibrele vegetale. Termenul de fibre desemnează atât compuși solubili cât și insolubili aflați în componența legumelor și fructelor – exemplul tipic de fibre insolubile fiind tărâța de grâu. Sunt presupuse mai multe mecanisme prin care fibrele modifică carcinogeneza și există în acest sens o meta-analiza a 13 studii caz-control care concluzionează că aportul alimentar de fibre vegetale este invers proporțional cu incidența **CCR**. Există și aici controverse, pentru că pe de altă parte, un studiu multicentric, randomizat, nu a putut demonstra scăderea recidivei adenoamelor colo-rectale în urma consumului unei diete bogate în fibre și săracă în grăsimi.

b. Calciul. Se presupune că ar putea inhiba carcinogeneza prin legarea acizilor biliari, blocând astfel contactul acestora cu mucoasa colonică. Studiile experimentale și epidemiologice au reușit să demonstreze un efect pozitiv, chiar dacă modest, asupra ratei de recurență a adenoamelor colo-rectale

c. Antioxidantii. În acest grup intră multe substanțe printre care vitaminele A, C, E, carotenoizii, seleniul. Este postulat că aceste substanțe inhibă carcinogeneza prin neutralizarea radicalilor liberi, chiar dacă studii epidemiologice sunt greu de efectuat din cauza prezenței acestora în multe dintre vegetalele proaspete

d. Folații și metionina. Folații se gasesc în fructe proaspete și legume verzi, în vreme ce metionina se găsește mai ales în carne. Ambii compuși contribuie cu grupări de tip metil necesare pentru sinteza nucleotidelor și reglarea genică. Unele studii retrospective cât și prospective susțin relația inversă între consumul acestor compuși și rata de apariție a carcinoamelor.

2. Medicamentele

În ce privește **AINS**, cele mai multe studii epidemiologice mari, prospective, au raportat reducerea incidenței adenoamelor, cancerelor colo-rectale și mortalității prin **CCR** asociate consumului de AINS. Cel mai studiat compus a fost *aspirina*, care a demonstrat inclusiv scăderea ratei de apariție a adenoamelor secundar polipectomiei inițiale și secundar rezecției curative pentru **CCR** la doze de 80-325 mg/zi. Un alt

compus bine studiat este *celecoxib*, care și-a demonstrat de asemenea eficiența, inclusiv în scăderea numărului de adenoame în cadrul FAP, motiv pentru care a fost aprobat de FDA ca tratament adjuvant pentru adulții cu FAP.

Terapia hormonală de substituție post-menopauză cu estrogeni a fost asociată într-o metaanaliză a 18 studii epidemiologice cu o reducere cu 33% a ratei de apariție a **CCR** dar și a adenoamelor. Trialuri pe termen mai lung sunt așteptate în următorii ani.

3. Modul de viață

Activitatea fizică – cele mai multe sudii au raportat o relație inversă între activitatea fizică și incidența **CCR**, mergând până la o reducere relativă a riscului cu 40%, în special raportat la adenoamele avansate

Fumatul – cele mai multe studii arată o creștere a riscului de apariție a adenoamelor la fumători. De asemenea, s-a inregistrat o creștere a riscului de recurență post-polipectomie a adenoamelor colonice.

IV. Diagnostic

1. Manifestări clinice

CCR, asemenea multor alte boli maligne, determină simptome alarmante, care aduc pacientul la medic, tardiv în cursul evoluției bolii, astfel că este diagnosticat frecvent în stadii avansate.

Simptomele pe care le determină boala variază funcție de sediul anatomic al leziunii, de dimensiunea tumorii cât și în raport cu prezența sau absența invaziei regionale sau la distanță (vezi tabelul IV – stadializarea TNM).

Din punct de vedere anatomic și embriologic, colonul se împarte în 2 părți: colonul drept – care cuprinde cecul, colonul ascendent, flexura hepatică și două treimi proximale ale colonului transvers și este irigat de ramuri provenind din a. mezenterică superioară și colonul stâng, care cuprinde treimea distală a transversului, flexura splenică, descendentul și sigmoidul; acestea au aceeași proveniență embriologică și vascularizație (ramuri din a. mezenterică inferioară) ca și rectul, care însă este de obicei evaluat separat datorită particularităților sale anatomice și terapeutice.

Trebuie știut că din totalul cancerelor colorectale circa 40-45% sunt rectale, 25 % sunt sigmoidiene, 5% la nivelul transversului și circa 25-30% sunt localizate la nivelul colonului drept.

Astfel, în cazul localizărilor la nivelul colonului drept, tumorile cresc de obicei până la dimensiuni importante fără a da simptome obstructive, datorită faptului că materiile fecale ajunse la acest nivel au o consistență lichidă care permite depășirea unei eventuale obstrucții. Pe de altă parte, astfel de tumori ulcerează frecvent, determinând pierderi de sânge în cantitate mică, clinic oculte, deoarece nu modifică de obicei aspectul scaunului și ducând în timp la dezvoltarea unei *anemii de tip feripriv*

(microcitoză, hipocromie, anizocitoza). Aceasta se poate manifesta ca astenie fizică, fatigabilitate inexplicabilă, palpitații, angină pectorală, tulburări cognitive. Este important de subliniat această modalitate de manifestare, deoarece de aici decurge necesitatea investigării colonoscopice a colonului drept la orice adult cu anemie feriprivă de etiologie neprecizată. Alte manifestări ale cancerului de colon drept sunt *febra* – în situația în care tumora se necrozează sau dezvoltă metastaze hepatice; *durerea* localizată, eventual cu iradiere epigastrică, atunci când tumora crește semnificativ sau determină invazie de vecinătate; *sângerare* clinic manifestă, de obicei cu aspect de hematochezis cu sânge închis la culoare.

În privința leziunilor situate în jumătatea stângă a colonului, acestea se manifestă de obicei cu simptome obstructive, datorită faptului că materiile fecale ajunse la acest nivel au consistență solidă sau semi-solidă, realizând de obicei tabloul unui *sindrom subocluziv* – dureri abdominale de tip colicativ resimțite de obicei la nivelul flancului stâng sau fosei iliace stângi, datorită eforturilor musculaturii colice de a învinge rezistența dată de obstacol, cu iradiere a durerii mai frecvent la nivelul pelvisului; meteorism abdominal –predominant către colonul proximal, borborisme – cu origine în regiunea stenozată. Clasic a fost descris „fenomenul Koenig", ca manifestare a subocluziei și care presupune fenomene de constipație, dureri abdominale în amonte de stenoză, balonări, urmate de un debaclu intestinal masiv însoțit de borborisme – rezultând în dispariția pentru o perioadă a manifestărilor abdominale și într-o stare de confort pentru pacient. Mai frecvent decât tumorile de colon drept, tumorile colonului stâng pot determina *sangerări* clinic manifeste, cu sânge roșu sau cheaguri amestecate cu materiile fecale.

Alte manifestări țin de posibilele **complicații** – perforații locale sau la distanță (diastatice, la nivelul cecului) urmate de dezvoltarea unor peritonite stercorale, extrem de virulente și greu de tratat sau dezvoltarea tabloului de ocluzie intestinală francă; ambele complicații impun intervenția chirurgicală în regim de urgență, însă cu prognostic rezervat comparativ cu intervenția chirurgicală electivă. Datorită situației anatomice – lumen mai ingust, care nu permite creșterea mare în dimensiuni, ca și dezvoltarea semnelor ocluzive și a sangerărilor care îngrijorează pacientul – tumorile de colon stâng sunt de obicei diagnosticate mai precoce în raport cu localizarile drepte, având față de acestea un prognostic de regulă mai bun.

În ce privește localizarea rectală, aceasta se poate manifesta ca rectoragie, tenesme rectale, prurit anal, dureri la nivelul rectului sau pelvisului, tulburări de tranzit – diaree alternând cu constipație. Sângerările sunt cele care aduc pacientul cel mai frecvent în fața medicului, chiar dacă ele nu sunt de regulă importante cantitativ, anemia semnificativă fiind rară. Durerile pelvine, tenesmele, ca și eventualele tulburări urinare, apar mai frecvent în situația invaziei de vecinătate a cancerului rectal (către vezica urinară, uretere, plexul nervos presacrat, organe genitale interne la femeie sau prostata la bărbat). Foarte important este de subliniat frecventa atribuire

în practica clinică a oricărei sangerări rectale bolii hemoroidale, urmată de o nejustificată amânare a diagnosticului adevăratei surse de sângerare.

De aceea, în fața oricărei situații de rectoragie/hematochezis sau în oricare situație clinică sugestivă, dat fiind polimorfismul simptomatic al cancerului colo-rectal ca și frecvența mare a acestei boli, primul gest ar trebuie să fie tușeul rectal urmat de o explorare imagistică a colonului – colonoscopie sau cel puțin recto-sigmoidoscopie, funcție de simptomatologie și dotarea clinicii respective.

2. Explorarea paraclinică

A. Evaluarea imagistică

Imagistica colonului este dominată fără dubiu de **colonoscopie** (figurile 6-11), o metodă care reprezintă de multă vreme gold-standardul în ce privește explorarea colonului. Este o metodă operator-dependentă în bună măsură, care în mâini antrenate ar trebui să aibă un procent de reușită (este vorba de colonoscopia totală până la cec) de peste 95%. Rațiunea pentru care este necesar ca această explorare să fie efectuată într-o manieră „totală" derivă, evident, din statistică, care indică circa 25-30 % din cancere colorectale cu sediul în colonul drept.

Această explorare oferă un înalt grad de acuitate imagistică, dată atât de precizia sistemului optic cât și de mărirea de câteva ori a imaginii, prin mijloace atât optice cât și electronice. Mai mult, vizibilitatea a fost îmbunătățită în ultimii ani cu ajutorul unor filtre electronice (NBI = narrow band imaging) în măsură să crească contrastul imaginii, pentru accentuarea diferenței intre aspectul normal și cel patologic al mucoasei (este hiper-evidentiat pattern-ul vascular al mucosei, ca și diferențele de culoare și textură a mucoasei). Astfel, evidențierea unei mucoase patologice este ușurată, crescând și acuitatea prelevării de biopsii din ariile considerate a fi patologice; de altfel, acest din urmă aspect este cel care face în bună măsură diferența intre colonoscopie și celelalte metode imagistice, care nu permit prelevarea de probe histologice în scopul unui diagnostic anatomo-patologic.

Contraindicațiile colonoscopiei sunt mai degrabă relative, dar există câteva contraindicații absolute – printre care abdomenul acut, infarct miocardic recent, boli respiratorii severe, instabilitatea hemodinamică, diatezele hemoragice).

Dezavantajul metodei constă în principal în disconfortul fizic dar și psihic al pacientului, aspect care poate fi mult ameliorat prin generalizarea efectuării acestei proceduri cu sedare (Midazolam sau Propofol), modalitate larg raspândită în Europa Occidentala și SUA. Tot la capitolul disconfort este de menționat și pregătirea pacientului pentru explorare, fapt ce necesită ingestia unei soluții de tip PEG (polietilenglicol) menită să realizeze o curățare osmotică a colonului.

Din păcate, colonoscopia nu este o explorare larg disponibilă în toate țările lumii, datorită atât lipsei echipamentului endoscopic cât și unui deficit de specialiști în endoscopia digestivă. De aceea, o variantă încă larg folosită constă în vizualizarea

colonului distal prin **recto-sigmoidoscopie** fexibilă sau rigidă care are evident dezavantajul că nu explorează decât parțial rectocolonul.

Ca alternativă la colonoscopia totală este **irigografia** (clisma baritată cu contrast simplu sau dublu contrast). Deși explorarea radiologică a colonului este menționată în toate manualele medicinii mondiale, este evident că în centrele unde sunt laboratoare dezvoltate de endoscopie, clisma baritată este o explorare de excepție. În acest moment irigografia reprezintă mai curând o metodă de rezervă pentru evaluarea colonului, datorită limitelor sale în ce privește vizualizarea leziunilor polipoide mici (polipi de 0.5-1cm), dar și a unora dintre cancere, mai ales la nivelul colonului stâng. Practic, indicațiile irigografiei rămân doar trei: eșecul colonoscopiei de a vizualiza intregul colon până la nivelul cecului, evaluarea preoperatorie a colonului supraiacent unei stenoze care nu poate fi depășită cu colonoscopul si refuzul pacientului de a efectua colonoscopie.

O explorare diagnostică ce câștigă teren este **colografia CT**. Testată mai ales pentru procedurile de screening, s-a dovedit eficientă în diagnosticarea leziunilor de peste 1cm, având o sensibilitate de cca 90%. Dintre dezavantaje sunt de menționat iradierea pacientului cât și costul metodei, lipsa unui număr suficient de specialiști și de aparate, ca și necesitatea ca pacientul să efectueze pregătirea colonului, la fel ca în cazul colonoscopiei. În plus, trebuie amintită imposibilitatea prelevării de biopsii din leziunile evidențiate, ca și imposibilitatea efectuării unor manevre terapeutice (polipectomie).

În afara evaluării imagistice în scop diagnostic, preoperator este necesară o *evaluare imagistică în scopul stadializării bolii*. Acest lucru presupune atât evaluarea extensiei loco-regionale a leziunii cât și căutarea prezenței metastazelor.

Cele mai utilizate mijloace sunt ecografia abdominală, CT abdominal sau abdomino-pelvin, RM și radiografia pulmonară.

Ecografia abdominală este folosită ca evaluare screening a prezenței metastazelor hepatice, mai ales atunci când CT abdominală nu este disponibilă.

CT (tomografia computerizată) **abdominală** reprezintă evaluarea recomandată în scopul determinării prezenței metastazelor hepatice și ganglionare; în plus, poate evalua cu o bună aproximație extensia locală a tumorii. Se poate folosi cu mult succes și pentru evaluarea prezenței metastazelor pulmonare. Este mai puțin sensibilă decât RM pentru evaluarea tumorilor rectale. Trebuie menționat faptul că explorarea CT are o și bună acuratețe diagnostică, descoperirea unei tumori recto-colonice la un examen CT efectuat în alte scopuri nefiind un fapt rar. În plus, atunci când starea pacientului este gravă, sau când pregatirea colonului nu se poate efectua, examinarea CT cu scop diagnostic este justificată realizând concomitent si stadializarea bolii.

RM (rezonanța magnetică) – are ca principală indicație evaluarea pelvisului în cazul tumorilor rectale, putând preciza cu mare acuratețe invazia peretelui rectal și a structurilor anatomice învecinate, în scopul de a ajuta la stabilirea detaliilor tehnice ale intervenției chirurgicale.

Radiografia pulmonară – se folosește ca screening pentru evaluarea prezenței determinărilor secundare pulmonare (în mod special în cazul localizărilor rectale).

Echoendoscopia (ecografia transrectală) – permite aprecierea extensiei loco-regionale a neoplasmului și se folosește mai ales pentru evaluarea tumorilor rectale; reprezintă o foarte sensibilă metodă de stadializare preoperatorie; dezavantajul constă în lipsa disponibilității pe scară largă.

B. Evaluarea bio-umorală

Dintre markerii tumorali ai **CCR**, singurul aflat în practica curentă este **antigenul carcino-embrionar (CEA)**. Deși departe de a fi un marker perfect, el poate fi foarte folositor în practică, atât vreme cât i se cunosc indicatiile și mai ales limitele.

Dintre limite, trebuie menționată în primul rând relativa lipsă de specificitate - creșterea sa se manifestă în multe alte boli maligne (cancere de stomac, plămân, sân), dar și benigne(boli inflamatorii intestinale, boala hepatică alcoolică, marii fumători, BPCO). Nici sensibilitatea sa nu este mult mai bună, deoarce creșterea CEA semnifică de regulă depășirea de către tumoră a peretelui intestinal (un stadiu T3-T4/ Dukes B2); de aceea nu este indicat a fi folosit pentru screening. În plus, nu este produs de tumorile nediferențiate și nici nu este un indicator sensibil al dimensiunilor tumorale; cele mai mari valori se intâlnesc în situația în care există și metastaze hepatice concomitente.

Printre indicațiile folosirii sale se numără evaluarea prognostică - valorile sale crescute preoperator (> 5ng/ml), reprezintă un factor de prognostic rezervat, indicând invazia peretelui intestinal. Post-operator, valorile CEA care se mențin crescute mai mult de 4 săptămâni pot indica prezența țesutului malign restant (local sau metastatic), putând ghida o eventuală reintervenție de completare a rezecției sau căutarea determinărilor secundare. De asemenea, poate orienta asupra dezvoltării unei recidive tumorale sau dezvoltării metastazelor, în cazul în care valorile sale incep să crească după o perioadă de scădere, fiind astfel cel mai sensibil marker al dezvoltării unei recurențe tumorale și impunând evaluare periodică. În cazul prezenței cunoscute a metastazelor, CEA poate evalua răspunsul la terapia citostatică, ghidând astfel tratamentul.

V. Stadializare și prognostic

Stadializarea preoperatorie a **CCR** are rolul de a orienta strategia terapeutică, dar stadializarea finală nu se poate face decât în urma intervenției chirurgicale și după examinarea anatomo-patologică a piesei de rezecție și a ganglionilor din stațiile limfatice satelite (este important de menționat necesitatea examinării a cel puțin 12 ganglioni limfatici, pentru o corectă stabilire a stadiului N).

În pofida progreselor înregistrate în ultimii ani în tehnica chirurgicală și terapia adjuvantă a neoplasmului colorectal, supraviețuirea medie totală la 5 ani a pacienților cu rezecții în scop curativ pentru cancer colorectal rămâne de cca 62%. Este de

notorietate faptul că prognosticul bolii este covârșitor determinat de stadiul bolii la momentul diagnosticului. Astfel, deși supraviețuirea la 5 ani este în jur de 90% în cazul bolii depistate precoce, sub 40% din cazuri sunt depistate în stadiu localizat, fără invazie extraintestinală (locală sau la distanță).

Prognosticul bolii este determinat de profunzimea penetrării tumorii în peretele colonic(stadiul T, T1-T4), de invazia ganglionară loco-regională (stadiul N, N1-N2) și de prezența sau absența metastazelor la distanță(M0/M1). Aceste trei criterii alcatuiesc sistemul de clasificare **TNM**, elaborat de UICC(Union International Contre le Cancer) și AJCC(American Joint Committee on Cancer) (vezi tabelul IV).

O a doua clasificare foarte populară și larg utilizată în practică este cea elaborată de **Dukes**, modificată ulterior. O paralelă între cele două clasificari este prezentată mai jos:

- **stadiul A** (T1NoMo) – tumoră localizată la submucoasă, fără penetrarea muscularei;
- **stadiul B1** (T2NoMo) – tumoră ce penetrează muscularа proprie;
- **stadiul B2** (T3-T4NoMo) – tumora invadează întreg peretele colonului până la seroasă (T3) sau o depășește (T4); oricare stadiu Dukes B presupune lipsa afectării ganglionare;
- **stadiul C** – tumoră cu prinderea ganglionilor loco-regionali; se subdivide funcție de gradul de penetrare a peretelui – **C1** (T2N1Mo) respectiv **C2** (T3-4 N1Mo sau orice N2);
- **stadiul D** – metastaze în organe la distanță, indiferent stadiul T sau N (TxNxM1).

După cum se observă în tabelul de mai jos, supraviețuirea la 5ani a pacienților cu **CCR** este în mare măsură influențată de implicarea sau nu a ganglionilor limfatici loco-regionali, fiind drastic redusă în stadiile Dukes C (TxN1). În ce privește prezența metastazelor la distanța (M1), șansele de supraviețuire la 5 ani sunt aproape nule.

TABELUL IV – Supraviețuirea la 5 ani în funcție de stadiul TNM în cancerul colorectal

Stadiul TNM	*Parametrii TNM*			*Supraviețuirea la 5ani*
Stadiul 0	Tis	N0	M0	> 95%
Stadiul I	T1 T2	N0 N0	M0 M0	80-95%
Stadiul IIA	T3	N0	M0	72-75%
Stadiul IIB	T4	N0	M0	62-66%
Stadiul IIIA	T1-T2	N1	M0	55-60%
Stadiul IIIB	T3-T4	N1	M0	35-42%
Stadiul IIIC	Oricare T	N2	M0	25-27%
Stadiul IV	Oricare T	Oricare N	M1	0-7%

(*după* J. Weitz, M. Koch, J. Debus, T. Höhler, P. Galle, M. Büchler – *Colorectal cancer*, în The Lancet, Volume 365, Issue 9454, Pages 153-165)

În afara stadiului TNM, o mulțime de alți factori mai sunt implicați în prognosticul bolii pe termen lung, ținând în principal de tipul histologic al tumorii dar și de unii factori clinici (vârsta la diagnostic, modalitatea de prezentare a tumorii) – vezi tabelul V.

TABELUL V – Caracteristici histo-patologice și clinice cu influență asupra prognosticului în cancerul colorectal (adaptat după Bresalier R., *Malignant Neoplasms of the Large Intestine*, In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., editors. *Gastrointestinal and Liver Disease*, 8-th edition: Saunders; 2006, p. 2759-2810.)

1. FACTORI HISTOPATOLOGICI **A. Stadiul pTNM postrezecție** – creșterea stadiului diminuează semnificativ prognosticul - **gradul invaziei peretelui intestinal** – profunzimea invaziei afectează negativ prognosticul. - **numărul limfonodulilor metastazați** – prognostic semnificativ mai bun în cazul a 1-3 față de peste 4 limfonoduli invadați (N1>N2).
B. Histologia tumorii primare - gradul de diferențiere: tumorile bine diferențiate au prognostic mai bun decât cele slab sau nediferențiate; - carcinom mucinos (coloid) sau cu celule „în inel cu pecete": prognostic nefavorabil; - carcinom schiros: prognostic nefavorabil; - invazia venoasă: prognostic nefavorabil; - invazia limfatică: prognostic nefavorabil; - invazia perineurală: prognostic nefavorabil; - reacția inflamatorie și imunologică locală: prognostic favorabil.
Morfologia tumorii primare – tumorile polipoide/exofitice au prognostic mai bun decât cele ulcerative/infiltrative.
Mărimea tumorii primare – nici un efect în majoritatea studiilor.
2. FACTORI CLINICI - diagnosticarea tumorii la pacienții asimptomatici: posibil prognostic favorabil; - durata simptomatologiei: nici un efect demonstrat; - rectoragiile ca simptom de debut: prognostic favorabil; - tumorile obstructive: prognostic nefavorabil; - tumorile perforate: prognostic nefavorabil; - localizarea tumorii pe intestinul gros: prognostic mai bun pentru tumorile de colon comparativ cu tumorile rectale; prognostic mai bun pentru localizările pe colonul stâng comparativ cu cele de pe colonul drept; - vârsta pacientului la diagnostic mai mică de 30 de ani: prognostic nefavorabil; - valoarea crescută a CEA preoperator: prognostic nefavorabil; - prezența metastazelor la distanță: înrăutățește marcat prognosticul.

VI. Screeningul CCR

Acesta se adresează populației asimptomatice prezentând un risc standard sau crescut de a dezvolta boala și este stratificat pe grupe de risc, modalitățile de investigare fiind astfel adaptate probabilității de a dezvolta boala.

CCR prezintă o serie de caracteristici care justifică screening-ul:

- este o afecţiune frecventă, cu evoluţie potenţial letală în lipsa diagnosticului şi a tratamentului efectuate în timp util;
- se dezvoltă din leziuni bine definite, adenoamele colo-rectale, a căror excizie previne continuarea evoluţiei către malignizare;
- evoluţia bolii de la stadiul de adenom către cel de carcinom, ca şi cea a cancerului de la stadiul curabil chirurgical către stadiile avansate este lentă, de ordinul anilor;
- testele efectuate în scop de screening s-au dovedit cost-eficiente şi sunt larg disponibile (din păcate cu diferenţe semnificative între ţări).

Din punct de vedere al raportului cost-eficienţă, o evaluare făcută în Statele Unite a arătat un cost de 20000 până la 40000 USD per an de viaţă câştigat. Între cele patru proceduri de screening disponibile în acest moment se enumeră testul pentru hemoragii oculte fecale (**F.O.B.T.**), recto-sigmoidoscopia, clisma baritată cu dublu-contrast şi procedura gold-standard, colonoscopia.

TABELUL VI – Comparaţia diferitelor metode de diagnostic şi screening ale cancerului şi polipilor colorectali

Metode diagnostice ale polipilor adenomatoşi şi cancerului colorectal	**Procentajul de diagnosticare**
Rectosigmoidoscopie rigidă	30%
Sigmoidoscopie flexibilă (60 cm)	55%
Colonoscopie	95%
Irigografie cu dublu contrast (bariu-aer)	92%
Irigografie simplă (bariu)	85%
RATA DE REZULTATE FALS NEGATIVE	
FOBT – testarea pentru hemoragiile oculte fecale	40%
Sigmoidoscopie flexibilă	15%
Colonoscopie	5%
Irigografie cu dublu contrast	15%
Irigografie simplă	30%
RATA DE REZULTATE FALS-POZITIVE	
FOBT	2%
Irigografie cu dublu contrast	3,5%
Irigografie simplă	3%
COMPLICAŢII	
Frecvenţa sângerării după colonoscopie diagnostică	0,15%
Frecvenţa sângerării după polipectomie colonoscopică	2%
Frecvenţa perforaţiei pentru colonoscopie diagnostică	0,2%
Frecvenţa perforaţiei pentru polipectomie colonoscopică	0,38%
Frecvenţa perforaţiei pentru sigmoidoscopie	0,011%

(adaptat după Bresalier R., *Malignant Neoplasms of the Large Intestine*, In: Feldman M, Friedman L.S., Brandt L.J., editors. *Gastrointestinal and Liver Disease*, 8-th edition: Saunders; 2006, p. 2759-2810.)

Procedurile imagistice au fost discutate mai sus, așa că vom vorbi în cele ce urmează doar despre **F.O.B.T.** (ex. testul Hemocult).

Testul Hemocult permite determinarea hemoragiilor oculte în scaun. Este un test screening care se adresează persoanelor asimptomatice și are ca scop descoperirea persoanelor suspecte de a avea o leziune colonica, ce vor fi supuse apoi colonoscopiei în scop diagnostic. Testul are anumite limitări, legate de întreruperea consumului de carne și a produselor cu conținut semnificativ de fier în zilele anterioare efectuării testului. Testul Hemocult este recomandat să fie făcut anual, în general după vârsta de 50 de ani. Testul **Hemocult II**, mai modern, nu necesită o pregătire specială (regim fără carne) și are o sensibilitate superioară, iar testul **Hemocult imunologic**, cel mai specific, evidențiază în scaun prezența hemoglobinei umane.

Așa cum spuneam, populația menită a fi supusă screeningului pentru **CCR** se stratifică în două grupe: 1. cu risc standard și 2. cu risc crescut.

1. Screningul populației cu risc standard

În această categorie intră persoanele de peste 50 de ani, fără alți factori de risc adiționali (personali sau familiali).

Procedura recomandată de către American Cancer Society pentru screeningul acestui grup este reprezentată de colonoscopie efectuată la interval de 10 ani, începând de la vârsta de 50 de ani. Eficiența sa a fost demonstrată de mai multe studii, prezentând marele avantaj al diagnosticării și tratării în același timp a leziunilor precursoare cancerului, prin polipectomie – fapt ce a demonstrat reducerea incidentei **CCR** cu 50-90% în diverse studii.

Ca alternative la colonoscopie, se recomandă sigmoidoscopie flexibilă la fiecare 5 ani combinată cu test Hemocult anual respectiv irigografie cu dublu contrast combinată de asemenea cu un test Hemocult anual.

2. Screeningul populației cu risc crescut

În această categorie se încadrează pe de o parte pacienții cu risc familial sau ereditar de **CCR** iar pe de altă parte pacienții cu istoric personal care predispune la dezvoltarea **CCR**.

2A. Subiecții cu risc familial sau ereditar de CCR:

- subiecți cu risc familial de cancer sau adenoame colo-rectale, care nu se încadrează în categoriile de cancer ereditar;
- subiecți provenind din familiile cu cancer ereditar non-polipozic (sindromul Lynch I și II);
- subiecți provenind din familiile cu polipoză adenomatoasă familială.

2B. Pacienții cu istoric personal predispozant către CCR :

- pacienții cu adenoame sau cancer colo-rectal în antecedente;
- pacienții cu boli inflamatorii intestinale idiopatice (recto-colita ulcero-hemoragică și boala Crohn).

TABELUL VII – Încadrarea persoanelor asimptomatice în grupele de risc pentru cancer colorectal

FACTORUL	**RISC STANDARD (75% din cazuri)**	**RISC MODERAT (15-20%)**	**RISC CRESCUT (5-10%)**
VÂRSTA	peste 50 de ani	orice vârstă	orice vârstă
ANTECEDENTE PERSONALE		Polipi adenomatoşi Cancer colorectal	Boli inflamatorii intestinale idiopatice: R.C.U.H, boala Crohn
ANTECEDENTE HEREDO-COLATERALE		O rudă de gradul I cu vârsta < 60 de ani, ori 2 sau mai multe rude de gradul I de orice vârstă având antecedente de polipi adenomatoşi sau cancer colorectal.	Antecedente familiale de: - polipoză adenoamtoasă familială; - cancer colorectal nonpolipozic ereditar.

Tabelul de mai jos detaliază modalitatea de screening pentru fiecare dintre aceste categorii:

TABELUL VIII – Ghiduril e de supraveghere şi screening recomandate de „American Cancer Society" pentru persoanele având risc mediu sau crescut de cancer colorectal

GRADUL DE RISC	**SUPRAVEGHEREA**	**COMENTARII**
RISC MODERAT		
Antecedente personale		
Polip adenomatos unic, de dimensiune mică (sub 1 cm).	Repetă colonoscopia la 3-6 ani de la diagnostic.	Dacă rezultatul este negativ, urmează recomandările pentru grupa de risc standard.
Polip adenomatos mare (> 1cm), displazie de grad înalt, componenta viloasă sau mai mulţi polipi indiferent de dimensiune.	Repetă colonoscopia în interval de 3 ani de la polipectomia iniţială	Dacă rezultatul este negativ, repetă colonoscopia totală la 3ani, apoi urmează recomandările pentru grupa de risc standard.
Cancer colorectal operat (rezecţie cu intenţie de radicalitate).	Colonoscopie în interval de 1 an de la rezecţie	Dacă rezultatul este normal, repetă colonoscopia totală la 3 ani. Dacă şi aceasta este normală, se repetă la fiecare 5 ani.
Antecedente familiale		
O singură rudă de gradul I < 60 de ani diagnosticată cu polipi adenomatoşi sau cancer colorectal sau mai multe rude de grd. ... cu antecedente de acest fel.	Colonoscopie totală la 40 de ani sau cu 10 ani mai devreme decât vârsta celui mai tânăr membru al familiei diagnosticat	Colonoscopie totală la fiecare 5 ani.

RISC CRESCUT		
Antecedente personale		
Boli inflamatorii colonice idiopatice (RCUH, Boala Crohn).	Colonoscopie cu biopsii multiple pentru detectarea displaziei, astfel: - în pancolită (Crohn sau ulcerativă) începând de la 8 ani de la diagnostic; - în colita stângă extinsă la 12-15 ani de la diagnostic.	Repetă colonoscopia totală cu biopsie la fiecare 1-2 ani. Se recomandă îndrumarea acestor pacienţi către un centru cu experienţă în acest tip de patologie.
Antecedente familiale		
Polipoză adenomatoasă familială (PAF)	La pubertate: rectosigmoidoscopie; consiliere în vederea unui eventual test genetic; supraveghere de către un medic specialist.	Colectomie dacă se confirmă polipoza sau testele genetice specifice sunt pozitive. Se recomandă îndrumarea acestor pacienţi către un centru cu experienţă.
Cancer colorectal ereditar nonpolipozic (HNPCC)	La vârsta de 21 de ani: colonoscopie și consiliere cu privire la testarea genetică.	Colonoscopie la fiecare 1-2 ani până la 40 de ani și apoi anual pentru pacienții la care testele genetice sunt pozitive sau pacienţii netestaţi genetic. Se recomandă îndrumarea acestor pacienţi către un centru cu experienţă.

VII. Tratamentul CCR

Cancerul colo-rectal are particularități terapeutice ce țin pe de o parte de stadiul bolii iar pe de alta, de localizare.

În cele ce urmează vom prezenta componentele terapiei **CCR**, începând cu tratamentul în scop curativ, adica cel chirurgical(sau endoscopic de exereză) și continuând cu tratamentul adjuvant respectiv paleativ, după caz – este vorba de chimioterapie și radioterapie.

Probleme de terapeutică a polipilor maligni

Deciziile terapeutice trebuie bine cântărite de medicul curant printr-o bună colaborare mai ales cu medicul anatomo-patolog. În marea majoritate a cazurilor diagnosticul și evaluarea inițială a polipilor este realizată de medicul care efectuează explorarea endoscopică. Aprecierea macroscopică (marime, poziție, relație cu mucoasa) coroborată cu detalii de microscopie, creează un protocol de tratament care are ca logică pe de o parte utilizarea unor măsuri terapeutice cât mai puțin agresive, eventual miniinvazive, iar pe de altă parte evitarea unei subevaluări a dezvoltării către malignitate avănd drept consecință lipsa de radicalitate și curabilitate.

De la bun început trebuie menționat că datorită anatomiei limfaticelor, rezecția endoscopică completă a polipilor prezentand ***carcinoma in situ***, sau ***carcinom intramucosal*** are semnificația unei vindecări totale.

Dilema majoră însă este dată de problema polipilor maligni și aici se pun următoarele întrebări:

- Cât de sigură este polipectomia endoscopică?
- Când trebuie efectuată o rezecție (chirurgicală) segmentară?
- Care este protocolul de urmărire?

În ce privește prima întrebare, capitală pentru medicul care practică colonoscopia, polipectomia endoscopică este curativă cu urmatoarele cifre de eficacitate:

- 99,7% din polipii maligni pendunculați,
- 98,5% din polipii maligni sesili.

Și acesta statistică trebuie privită prin prisma a două variante de lucru:

A) În prima variantă dacă un grup de factori factori este întrunit:

- rezecție incompletă a polipului (polipectomie endoscopică incompletă mai ales la polipii sesili),
- carcinom slab diferențiat,
- invazie limfatică sau vasculară,

atunci rata de vindecare este în jur de 92% și atunci colectomia segmentară trebuie luată în discuție.

TABELUL IX – Factorii de risc oncologic la pacienții cu polipi maligni

	RISC MIC	RISC MARE
Grad de diferențiere	**bun**	**slab**
Invazie venulară sau limfatică	**absentă**	**prezentă**
Marginea polipectomiei	**Curată sau la > de 2 mm de focarul malign**	**Cu leziune malignă**
Invazia submucoasei peretelui intestinal	**absentă**	**prezentă**

B) În varianta a doua, mai ales la polipii maligni pediculați (figurile 2a și 2 b, 3a, 3b și 3c), dacă pe piesa de rezecție pediculul este neinvadat și sunt factori de risc mic (vezi tabelul IX) atunci polipul malign nu necesită rezectia chirurgicală.

Polipii maligni pediculați

Asa cum am amintit polipii maligni pediculați conferă o siguranță mare în ce privește curabilitatea – 99,7%. Faptul că se pot ectomiza în totalitate, inclusiv cu pedicul, generează posibilitatea unei analize histologice de acuratete mai ales in ce priveste invazia structurilor precum și marginile de sigurantă. În plus prezența pediculului minimizează cele două mari riscuri periprocedurale: hemoragia post-polipectomie si mai ales perforația.

Polipii maligni sesili

Problema polipilor maligni sesili este probabil cea mai disputată în practică. Dacă sunt factori mici de risc (vezi tabelul IX) și dacă rezecția ajunge până la o bază histologică complet normală – rezecția chirurgicală nu este necesară în cele mai multe cazuri (în aceste situații trebuie tinut cont de vârsta pacientului, comorbidități). Dacă polipectomia nu este sigură, dacă celulele sunt puțin diferențiate – se indică chirurgia rezecțională.

Este evident că succesul curativ al polipectomiei endoscopice pentru polipii maligni este corelat cu radicalitatea exerezei. Radicalitatea polipectomiei endoscopice parcurge cel puțin trei etape: prima este aspectul macroscopic al polipectomiei (rezecția completă înseamnă exereza mucoasei până când marginile sunt suple). A doua este confirmarea anatomopatologică pe piesă a existenței marginilor de siguranță. A treia etapă este una de confirmare postprocedură a radicalității și se realizează prin a doua colonoscopie cu biopsii din aria restantă postpolipectomie, efectuată la 3-6 săptămâni de la prima procedură.

Am discutat indicațiile pentru polipectomie endoscopică și cea chirurgicală. Dincolo de criteriile endoscopice și histologice ale radicalității mai trebuie luat în seamă cazul în ansamblu și mai ales corelarea cu vârsta pacientului și prezența de comorbidități. Este evident că un pacient tânăr și fară comorbidități poate fi rezolvat mai ușor cu ajutorul chirurgiei rezecționale decât un pacient mai vărstnic și mai tarat unde intervenția endoscopică este de avut în vedere în primul rând. Este de asemenea evident că radicalitatea la un pacient tânăr este mai stringentă decât la unul vârstnic și chirurgia rezecțională este în acest sens superioară polipectomiei endoscopice. În același timp atunci când se iau în calcul riscurile acestei patologii ele trebuie corelate și cu riscurile unei intervenții chirurgicale atunci când ea a fost indicată. Toate aceste fapte fac ca aprecierea indicației de polipectomie endoscopică versus chirurgicală să fie bine individualizată.

Tratamentul chirurgical

IA. Evaluarea preoperatorie

Tratamentul chirurgical reprezintă principala modalitate terapeutică a **CCR**, oferind cel mai mare potențial de vindecare și reprezintă singura intervenție terapeutică în stadiile precoce (std I). În funcție de stadiul tumorii, evaluat atât preoperator cât și postoperator, tratamentul chirurgical poate fi sau nu asociat cu tratament adjuvant radio-chimioterapic.

Preoperator se evaluează imagistic prezența metastazelor ganglionare sau la distanță (ficat, plămân, etc.), extensia loco-regională (importantă mai ales în cazul cancerului rectal) și se face o evaluare bio-umorală incluzând obligatoriu HLG și CEA, dincolo de evaluarea biochimică standard (funcția renală, hepatică, glicemie etc.) și de evaluarea clinică a pacientului. O atenție particulară se va acorda semnelor de

extensie la distanță a bolii – anorexie, scădere ponderală, febra ca și comorbidităților, care ar putea modifica opțiunea terapeutică (boli cardiace sau pulmonare severe, insuficiența hepatică sau renală, etc.). În cadrul evaluării clinice, tușeul rectal este o manevră care nu ar trebui să lipseasca din evaluarea oricărui pacient care a prezentat rectoragie și în general oricând se suspicionează o tumoră recto-colonică.

În cadrul evaluării imagistice inițiale a cancerului rectal, cea mai sensibilă metodă de a determina extensia bolii la nivelul peretelui rectal este probabil ultrasonografia endoscopică (EUS), având o sensibilitate de 85-90%; această metodă prezintă însă dezavantajul slabei disponibilități, fiind prezentă numai în centre inalt specializate și fiind inalt operator-dependentă.

A doua metodă imagistică, aproape la fel de eficientă în evaluarea extensiei locale, este reprezentată de rezonanta magnetica (MRI); aceasta prezintă și avantajul evaluării mai bune a extensiei loco-regionale la nivelul ganglionilor pelvini. Costurile sunt însă mai mari decât ale EUS și disponibilitatea sa este de asemenea relativ limitată. A nu se uita că în cadrul evaluării imagistice inițiale a CR este obligatorie imagistica pulmonară (radiografie sau CT), datorită frecventei metastazări la acest nivel.

Evaluarea imagistică preoperatorie a cancerului colonic trebuie de asemenea să includă evaluarea ficatului – cel puțin ecografie, ideal CT sau RM și a plămânului. În cazul cancerelor colonice stenozante care nu permit completarea examinării colonoscopice în amonte de tumoră, se recomandă evaluare prin irigografie cu dublu contrast, prin colografie CT sau prin RM, deoarece în cca 4% din cazuri se descriu leziuni sincrone.

IB. Tratamentul chirurgical

Acesta se efectuează pe baza anatomiei vasculare a colonului și ținând cont de extensia locală a tumorii. Actul operator cuprinde rezecția tumorii cu ligatura pediculilor vasculari aferenți și a ganglionilor limfatici loco-regionali, ținând cont de respectarea criteriilor de siguranță oncologică. Acestea presupun rezecarea a 5 cm proximal și distal de tumoră în cazul cancerului colonic, respectiv 5 cm proximal și cel puțin 2cm distal în cazul cancerului rectal, ca și excizia ganglionilor limfatici sateliți tumorii.

În cursul laparotomiei este recomandabilă examinarea întregului abdomen – incluzând ficatul, hemidiafragmele și pelvisul, ca și palparea atentă a întregului cadru colic.

Funcție de localizarea tumorii se va practica o rezecție mai mult sau mai puțin extinsă, bazată pe vascularizatia colonică, menționată anterior.

Astfel, în cazul tumorilor localizate la nivelul **cecului**, **colonului ascendent** sau **flexurii hepatice**, se va practica o hemicolectomie dreaptă cu ileo-transverso-anastomoza, incluzând disecția ganglionilor limfatici mezenterici; dacă tumora este situată la nivelul colonului transvers proximal, hemicolectomia dreaptă va fi extinsă corespunzător pentru a include segmentul afectat în limite de siguranță oncologică.

În ce privește tumorile **colonului transvers mediu și distal**, rezecția va fi urmată de o anastomoză între colonul ascendent și descendent dacă vascularizația permite, iar ca o alternativă se va considera colectomia subtotală urmată de ileo-rectoanastomoză.

Tumorile **colonului stâng proximal** (flexura splenică, descendent) se tratează prin hemicolectomie stângă urmată de colo-rectoanastomoză, în vreme ce tumorile sigmoidului se pot trata prin rezecție segmentară urmată de anastomoză termino-terminală.

Tumorile **joncțiunii recto-sigmoidiene ca și a rectului proximal și mediu** (peste 6-8 cm de la linia cutaneo-mucoasa) se excizează pe cale anterioară, cu conservarea rectului și anastomoză colo-rectală (operația tip Dixon); intervenția include obligatoriu excizia ganglionilor mezenterici și hipogastrici.

Cancerele de **rect mediu și inferior** aflate la sub 6 cm de la sfincterul anal ridică probleme tehnice particulare datorită localizării anatomice a rectului (situat retroperitoneal, înconjurat de grăsimea perirectală) și prezenței sfincterului anal. Operația standard pentru această localizare presupune rezecția totală a rectului impreună cu mezorectul, pe cale abdomino-perineală, urmată de colostoma stangă permanentă (sigmoidiană). Acest fapt este urmat de multe ori de consecințe psihice importante pentru pacient și familie – care nu de puține ori refuză aceasta intervenție. De aceea, abordarea modernă a cancerului rectal mediu și inferior incearcă pe cât posibil prezervarea sfincterului anal, ceea ce se poate reuși în cazul în care tumora se află la peste 4 cm de sfincterul anal. La această abordare chirurgicală contribuie în bună măsură și folosirea stapplerului circular, care permite anastomoze foarte joase la nivelul pelvisului.

Practic există trei opțiuni majore în ce privește abordarea chirurgicală a **cancerului de rect**:

1) rezecție pe cale abdominală cu anastomoză colo-rectală,
2) excizia locală și
3) rezecția totală pe cale abdomino-perineală.

Prima opțiune terapeutică s-a discutat mai sus și se aplică de regulă în cazul tumorilor de rect superior (proximal) dar în multe cazuri și pentru tumorile de rect mediu aflate la peste 6cm de sfincterul anal.

În ce privește celelalte doua opțiuni, ele se aplică în cazul tumorilor de rect inferior și uneori pentru cele de rect mediu. Criteriile care pledează pentru rezecția locală a tumorii includ localizarea rectală medie sau inferioară, dimensiunea tumorii sub 4cm diametru, aspectul vegetant (polipoid), histologia bine diferențiată, stadiul T1; pentru cele care intrunesc criteriile de mai sus dar prezintă invazie la nivelul muscularei (T2) se va asocia radio și chimio-terapie adjuvantă, iar pentru celelalte situații este indicată intervenția radicală cu rezecție totală a rectului și mezorectului și anus iliac stâng permanent.

IC. Tratamentul chirurgical paleativ

În ce privește identificarea unor eventuale metastaze hepatice, trebuie spus că **CCR** face parte din categoria cancerelor care își păstrează indicația chirurgicală și în aceste condiții – desigur, in situații particulare. Indicația chirurgicală se referă pe

de o parte la tratamentul chirurgical al tumorii primare, în scop paleativ, cât și la tratamentul chirurgical al metastazelor.

Tratamentul chirurgical paleativ se aplică în scopul de a preveni dezvoltarea complicațiilor cu risc vital; printre acestea se numără ocluzia intestinală dată de creșterea tumorii, perforația tumorii către peritoneu realizând tabloul de peritonită stercorală hiperseptică, anemia dată de sângerarea tumorii, invazia organelor vecine.

Tratamentul chirurgical al metastazelor hepatice poate fi efectuat în condițiile în care sunt îndeplinite anumite criterii de rezecabilitate – metastaze hepatice unice sau grupate într-un singur lob, lipsa localizărilor metastatice extrahepatice, lipsa comorbidităților majore, posibilitatea tehnică a rezecției tuturor leziunilor (Ro). În această situație abordarea chirurgicală se poate insoți de chimioterapia intraarterială adjuvantă, pentru imbunătățirea prognosticului.

Abordarea chirurgicală agresivă a acestor metastaze ar putea fi justificată pe de o parte de slaba speranță de viață în cazul în care acestea rămân pe loc (sub 1 an) iar pe de altă parte de rezultatele promițătoare obținute în centrele cu experiență (până la 30% supraviețuire la 5ani). Din păcate nu mai mult de 10-20% din pacienții în stadiul IV se încadrează în criteriile de rezecabilitate, în condițiile în care 15-20% din pacienți prezintă metastaze hepatice la momentul diagnosticului iar aproximativ 20% vor dezvolta metastaze metacrone în următorii 5 ani post-operator.

Post-operator strategia terapeutică poate fi modificată funcție de extensia tumorii constatată intraoperator și de rezultatul piesei de rezecție – tipul histologic al cancerului, gradul de invazie al peretelui, extensia locală, rezultatul evaluării ganglionarilor recoltați intraoperator (de menționat ca minim 12 ganglioni sunt necesari pentru o corectă evaluare a extensiei regionale).

II. Tratamentul adjuvant: radio- și chimio-terapia

Tratamentul adjuvant se aplică stadiilor II și III – clasificarea TNM, respectiv B2 și C clasificarea Dukes.

Tratamentul adjuvant radioterapic se aplică doar cancerului rectal std B2 și C, în scopul prevenirii recidivelor după intervenția chirurgicală; frecvența recidivelor este estimată la 20-40% după rezecția în scop curativ. Două particularități anatomice ale rectului contribuie la răspândirea celulelor maligne: lipsa existenței seroasei și bogata rețea limfatică ce drenează această regiune anatomică. De aici derivă importanța tratamentului adjuvant radioterapic, acesta având scopul de a distruge celulele tumorale de la nivelul țesutului perirectal și ganglionilor adiacenți.

Din punct de vedere al momentului optim pentru aplicarea acestui tip de terapie există încă divergențe de opinie dacă ar trebui aplicată inainte sau după momentul operator. În linii mari însă, se consideră că tumorile de dimensiuni mari (T3-T4), invazive, cu extensie perirectală, vasculară și ganglionară sau cu histologie având prognostic prost (cancere slab diferențiate) beneficiază de radioterapia preoperatorie vizând rezecabilitatea în vreme ce tumorile rezecabile la momentul diagnosticului (T2-T3) și fără criterii de severitate ar putea beneficia de rx-terapia post-operatorie.

Din punct de vedere tehnic, doza standard de iradiere este de 45-50Gy, care însă presupune o durată a terapiei de cca 5 săptămani în condițiile administrării a cca 2gy/zi, 5zile/săptămână. Temporizarea intervenției chirurgicale nu este însă unanim acceptată de chirurgi și oncologi, de aceea o formulă alternativă este administrarea a 25Gy în 5 ședințe, repartizate pe parcursul a 5zile preoperator.

Din punct de vedere al eficienței statistice, studiile prospective randomizate nu demonstrează o creștere a supraviețuirii pentru nici una din variantele de radioterapie aplicate numai împreună cu terapia chirurgicală, în schimb există beneficiu asupra supraviețuirii atunci când se aplică împreună cu chimioterapia. De aceea, standardul tratamentului tumorilor rectale aflate în stadiul II și III (Dukes B și C) include alături de tratamentul chirurgical atât radioterapia cât și chimioterapia.

Tratamentul adjuvant chimioterapic se adresează tuturor tumorilor colonice la care există invazie ganglionara (stadiul III/DukesC), tumorilor rectale incepând de la stadiul II (Dukes B) cât și tumorilor colonice aflate în stadiul II dar la care se identifică elemente prezentând risc mare de recidivă (stadiul T4, invazie venoasă sau perineurală, tumora perforată sau ocluzivă, histologie slab diferențiată, evaluare a mai puțin de 12 ganglioni limfatici). Dată fiind o rată de recădere post-operatorie de 20-30% în cazul stadiului II și respectiv de 50-70% în stadiul III, în lipsa tratamentului adjuvant, terapia chimioterapică adjuvantă devine un factor foarte important în prevenția recăderii bolii.

Schemele de tratament s-au bazat timp de cinci decenii pe combinația de 5-fluorouracil și acid folinic, în diverse combinații, demonstrând statistic scăderea recurențelor în condiții de cost-eficiență – 10-15% răspuns parțial (scăderea mortalității la 5ani). Această combinație rămâne și astăzi folosită, de regulă în schema de administrare 5zile/săptămână, repetat lunar timp de 6luni (schema Mayo, etc.)

În ultimii ani, noi agenți chimioterapici și-au facut loc în prim-planul terapiei – oxaliplatina, irinotecan, capecitabina, levamisol, bevacizumab (ultimul folosit mai ales în tratamentul **CCR** metastatic).

Oxaliplatina este un derivat de platină înrudit cu cisplatinul, de care diferă însă prin profilul toxicității dar și a indicațiilor. Astfel, spre deosebire de cisplatin, nu determină toxicitate renală și nici hematologică semnificativa, fiind grevată însă de o toxicitate nervoasă periferică (neuropatie senzorială). Trialurile comparative inițiate de National Cancer Institute arată un plus de eficiență pentru combinația de oxaliplatina și 5-FU comparativ cu toate celelte scheme, incluzând și combinația irinotecan și 5-FU. Astfel, în acest moment, schema FOLFOX4 (incluzând oxaliplatin, 5-FU și leucovorin), tinde să devină principala recomandare pt terapia adjuvantă a **CCR** stadiul II și III, pe lângă recomandarea deja bine stabilită în tratamentul paleativ al **CCR** metastatic. Inițierea se recomandă a fi facută în primele 6 săptămâni post-operator.

Irinotecanul, un derivat de topoizomerază, reprezintă mai curând o alternativă pentru tratamentul paleativ al **CCR** metastatic, folosit de asemenea în combinație cu 5-FU și leucovorin. **Capecitabina** este un pro-drog al 5-FU, având avantajul administrării orale și menținând astfel o concentratie sangvină constantă a substanței

active, mimând administrarea în infuzie continuă. Două studii comparative au arătat o rată superioară de răspuns față de 5-FU, dar fără a se demonstra vreun beneficiu în ce privește supraviețuirea.

Levamisolul, în combinație cu 5-FU, a dat rezultate foarte bune în studii pentru tratamentul adjuvant al **CCR** mai ales în cazul stadiului III, reducând într-un studiu mare, pe 1296 pacienți, riscul relativ de recidiva și mortalitatea, comparativ cu chirurgia singură.

Tratamentul CCR metastatic

Reprezintă tratamentul paliativ al formelor de **CCR** aflat în stadiul IV. Metastazarea **CCR** se produce cel mai frecvent la nivelul ficatului, situație evidentă încă de la diagnosticul inițial în 10-25% din cazuri. În cazul determinărilor secundare hepatice metacrone, acestea sunt cel mai frecvent diagnosticate în decursul primilor 2ani (70-80% din cazuri).

Modalitățile de tratament includ intervenția chirurgicală, tratamentul chimioterapic, terapia țintită cu agenți moleculari și stentarea endoscopică a tumorii.

În ce privește **tratamentul chirurgical**, acesta este indicat în majoritatea cazurilor pentru rezecția tumorii colonice primare, mai ales când aceasta este simptomatică (stenoza, hemoragie, compresie a organelor din jur). În cazuri selecționate și numai dacă rezecția tumorii primare s-a făcut cu intenție curativă, se poate tenta rezecția inclusiv a determinărilor secundare hepatice, cu câteva condiții: acestea să fie localizate la nivelul unui singur lob, în lipsa invaziei vasculare, ca parenchimul restant să fie de cel puțin 40% și cu funcție normală, în lipsa altor determinări extrahepatice și în condițiile lipsei unor comorbidități semnificative ale pacientului. Aceste condiții nu sunt însă indeplinite de mai mult de 10-15% dintre pacienții aflati în acest stadiu (in medie 5-6%).

Principala alternativă paleativă rămâne însă **terapia chimioterapică** bazată pe agenții anterior amintiți – 5-FU+Leucovorin, Oxaliplatin, Irinotecan, la care se adaugă doi agenți biologici reprezentați de Bevacizumab și Cetuximab. Aceștia din urmă sunt doi anticorpi monoclonali îndreptați împotriva factorului de creștere endotelial și respectiv a receptorului pentru FCE, având de câțiva ani aprobarea FDA în acest sens.

Schemele folosite în mod obișnuit asociază **5-FU** și **LV la Oxaliplatin** (FOLFOX4) sau la **Irinotecan** (FOLFIRI). O opțiune mai recentă și aprobată de FDA în prima linie terapeutică, în combinație cu regimurile bazate pe 5-FU, este reprezentată de **bevacizumab**; acesta este un anticorp monoclonal care acționează prin legarea factorului de creștere endotelial (VEGF), scăzând astfel angiogeneza tumorală, ca și permeabilitatea vasculară.

O alternativă la chimioterapia sistemică o reprezintă administrarea citostaticului direct în artera hepatica, fie intraoperator fie pe cale angiografică, în scopul de a scădea complicațiile sistemice. Se folosesc de regula pirimidine fluorinate, precum 5-FU și floxuridina (FUDR). Din păcate, impactul negativ asupra funcției hepatice și tubului digestiv sunt semnificative.

Tratamentul paleativ endoscopic al **CCR** (figurile 12 a și 12 b) presupune de regulă montarea unui stent autoexpandabil metalic, având dimensiuni specific adaptate colonului. Succesul procedurii se apreciază în primul rand prin ameliorarea calității vieții pacientului. Odată cu stentarea tumorii se reia tranzitul intestinal în condiții cvasinormale, practic scoțând pacientul din ocluzie sau prevenind instalarea iminentă a acesteia și eliminând astfel simptomele ce derivă din această condiție. În cazul cancerului rectal nerezecabil și stenozant stentarea reprezintă o alternativă la montarea unei colostome, cu condiția ca extremitatea distală a tumorii să fie situată la mai mult de 6cm față de sfincterul anal, pentru a nu interfera cu continența.

Alte modalități paleative aplicate pe cale endoscopică, dar mai rar folosite, sunt fotoablația LASER, injectarea de agenți sclerozanți sau coagularea în plasmă de argon (aceasta din urmă este eficientă mai ales în stoparea săngerărilor de la nivelul masei tumorale).

Trebuie însă reținut ca paliația endoscopică este o metodă de ultimă intenție în tratamentul **CCR** și se recomandă numai pacienților cu tumori stenozante nerezecabile sau a căror stare clinică ar face intervenția chirurgicală prea riscantă.

Bibliografie selectivă

American Cancer Society Guidelines for early detection guidelines for prostate, colorectal and endometrial cancers. CA Cancer J Clin 1:51, 2001.

Barbulescu M., *Screeningul în CCR - Jurnalul de Chirurgie*, Iași, 2007, Vol. 3, Nr. 1.

Cotton P.B., Durkalski V.L., Pineau B.C., et al.: *Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia*. JAMA 291 (14): 1713-9, 2004.

Coverlizza S., Risio < Ferrari A., *Colorectal adenomas containing invasive carcinoma: Pathologic assessment of limph node metastatic potential*. Cancer 64: 1937-1947, 1989.

Cranley J.P., Petras R.E., Carey W.D., *When is endoscopic polipectomy adequate therapy for colonic polips containing invasive carcinoma?* Gastroenterology 91: 419-427; 1986.

Eckardt V.F., Fuchs M., Kanzler G., *Follow-up of patients with colonic polips containing severe atypia and invasive carcinoma*. Cancer 61: 2552-2557. 1988.

Fearon E.R., Vogelstein B., *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. Cell 1990; 61 : 759-766.

Ghiduri și protocoale de practică medicală în gastroenterologie – Cancerele digestive. SRGH, 2007.

Gyrd-Hansen D., Søgaard J., Kronborg O., *Colorectal cancer screening: efficiency and effectiveness*. Health Econ 7 (1): 9-20, 1998.

Jemal, Siegel, Ward et al., *Cancer Statistics*, 2006. CA Cancer J Clin 56:107, 2006.

Levin B., *Colorectal Cancer Review* – Medscape, 2006.

Mulhall B.P., Veerappan G.R., Jackson J.L., *Meta-analysis: computed tomographic colonography*. Ann Intern Med 142 (8): 635-50, 2005.

Rembacken B.J., Fujii T., Cairns A., et al., *Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK*. Lancet 355 (9211): 1211-4, 2000.

Ries, Wingo, Miller et al., *The annual report to the nation on the status of cancer*; Cancer 88:2398, 2000.

Robert S. Bresalier, *Malignant Neoplasms of the Large Intestine*, în Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 2006.

Steven H. Itzkowitz, *Colonic Polyps and Polyposis Syndromes*, in: Sleissenger & Fordtran. Gastointestinal and Liver Disease. 7th Edition. Saunders. 114: 2175; 2205.

Wagner J.L., Tunis S., Brown M., et al, *Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in average-risk adults*. In: Young G.P., Rozen P., Levin B., eds.: Prevention and Early Detection of Colorectal Cancer. London, England: WB Saunders, 1996, pp 321-356.

Wilcox G.M., Anderson P.B., Collachio T.A., *Early invasive carcinoma in colonic polyps: A review of literature with emphasis on the assessment of the risk of metastasis*. Cancer 57;160, 1986.

Winawer S.J., Fletcher R.H., Miller L., et al, *Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale*. Gastroenterology 112 (2): 594-642, 1997.

Winawer S.J., Zauber A.G., Ho M.N., et al, *Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy*. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 329 (27): 1977-81, 1993.

CAPITOLUL XI

CONSTIPAȚIA (C)

Șef lucrări dr. Gabriel Constantinescu

I. Definiție

O definiție unanim acceptată a constipației nu există. Cauza se datorează în primul rând dificultății de a defini scaunul normal. Parametrii care se iau în considerare sunt: intervalul între scaune, consistența scaunului(avănd ca parametru principal hidratarea), volumul, greutatea, timpii de trazit (exprimați prin numărul de markeri ingerați și eliminați prin scaun). În imensa majoritate, subiecții normali au un număr de scaune între 3 zi și 3 săptămână. Scaunul trebuie să fie format, de consistență plastică, cu o greutate între 150-200 g/ zi, eliminat fără efort și durere.

Constipația se definește prin existența unor scaune cu un număr de mai mic de 3 pe săptămână, de consistență înaltă, fermă, dură, cu volum mic și expulzate cu efort, durere sau senzație incompletă de evacuare. Atunci când individul suferă de **C** greutatea scaunului este adesea sub 50g, hidratarea sub 75%, iar la timpii de tranzit mai mult de 8/20 de markeri sunt neevacuați la 72 de ore.

Se consideră că până la 30% din populația occidentală adultă suferă de **C**. În orice caz circa 10% din populație consumă laxative. Deasemenea un număr foarte mare de persoane care se plâng de **C** de fapt nu suferă de aceasta boală.

II. Aspecte fiziopatologice

Într-o zi obișnuită circa 9 litri de de lichide tranzitează tractul intestinal: 2 litri sunt din aport extern, 1 l salivă, 2 l suc gastric, 4 litri din secreția biliară, pancreatică, intestin subțire. Circa 4-5 litri se reabsorb în jejun, 3-4 litri în ileon, iar în colon ajunge 1 litru de lichid din care se absoarb 800 ml, ceilalți 200 ml fiind eliminați cu scaunul. La nivelul intestinului și colonului apa se absoarbe dependent de absorbția sodiului și a nutrientelor. În intestinul subțire sodiul este cotransportat cu ionul de clor și glucoza. La nivelul ileonului terminal, este cotransportat cu sărurile biliare,

la nivelul colonului prin canalele de sodiu și prin schimburi ionice. Pentru clinică foarte important este mecanismul cotransportului sodiu-glucoză care este neinfluențat de cele mai multe din bolile diareice și are ca și corolar posibilitatea administrării terapeutice de soluții sodate-glucozate.

Segmentul colorectal al intestinului are între altele funcția de transport, de concentrare și eliminare a fecalelor.

Funcția de transport se realizează grație unui mecanism motor care cuprinde:

1) Tonusul bazal al intestinului;
2) Mișcările segmentare – care malaxează conținutul intestinal în scopuri metabolice. Tot mișcările segmentare determină și haustrațiile;
3) Mișcările propulsive – peristaltice au o frecvență de 3-5 zi; fiecare undă peristaltică determină progresii de câtiva zeci de centimetri ai conținutului intestinal.

O multitudine de stimuli nervosi și mediatori reglează motilitatea colonică și trasporturile de apă și ioni. Colonul și rectul sunt inervați de filete ce eliberează acetilcolina și noradrenalina. Parasimpaticul stimulează peristaltismul și secreția de electroliți în timp ce tonusul adrenergic le diminuă. De asemenea sistemul nervos autonom al colonului joacă un rol în funcțiunile descrise. Există și factori extracolonici implicati în funcțiunea motorie, de exemplu activitatea fizică, tonusul muculaturii abdominale, reflexul gastro-colic, factori psihici. Stimulul major implicat în peristaltică este însă volumul colonic precum și calitatea chimică a conținutului. Parametrii care apreciază calitatea funcției motorii a colonului sunt timpii de tranzit. Ei se apreciază prin ingestia unor markeri, care sunt mai apoi identificați radiologic la intervale precise de timp. În mod normal timpul de tranzit normal al colonului este de 39 de ore: 13 ore pentru ascendent și transvers, 15 ore pentru colonul stang și 11 ore pentru rectosigmoid. Atunci când pacientul are constipație, timpul pentru ascendent și transvers este peste 24 de ore, pentru colonul stang este peste 30 de ore, pentru rectosigmoid 44 de ore. Un indicator echivalent al urmăririi tranzitului este ingestia a 20 de markeri. Dacă sunt reținuți 8 la 72 de ore se poate pune dg de **C**.

În ce privește funcția de eliminare a fecalelor ea este realizată prin intermediul ampulei rectale și a ultimei parți a sigmoidului care realizează aparatul de continență. Reflexul de defecație este este inițiat prin distensia acută a ampulei rectale de către fecale. Sfincterul anal intern este relaxat; rectul se contractă și apare creșterea presiunii intraluminale. Contracția volitională a sfincterului anal extern face posibilă amânarea defecației. În mod normal sigmoidul realizeaza un unghi cu ampula rectală, unghi a cărui micșorare în timpul defecației colmatează trecerea dinspre ampula rectală spre sigmoid împiedicand pasajul retrograd al fecalelor.

Din punct de vedere fiziopatologic există două mecanisme ce explică constipația:

- prin încetinirea tranzitului – inerția colonică – este C de progresiune.
- prin tulburări de evacuare – dischezie ano-rectală, sau constipație terminală.

III. Cauze de constipaţie la adulti (modificată dupa Lange[1])

1. Constipaţia cronică funcţională (constipaţia colonică idiopatică) **2. Colonul iritabil cu dominanţa constipaţiei** **3. Mod de viaţă** • Ingestie insuficientă de lichide • Dieta săracă în fibre • Condiţii de WC inadecvate • Dificultatea de a sta pe scaunul WC • Dificultatea de a se deplasa la WC **4. Sarcina** **5. Medicamente** • Anticolinergice • Antidepresive • Neuroleptice • Antihistamine • Antiparkinsoniene • Antihipertensive • Blocanţi de canale de calciu • Clonidina • Opiacee • Codeina • Morfina • Fier • Calciu • Preparate de aluminiu	**6. Boli organice locale** • Fisuri anale • Hemoroizi • Rectocelul • Invaginaţia rectală • Prolapsul rectal • Ruptura de perineu • Anismus • Cancerul de colon • Boli colonice: diverticuli, colita de iradiere, colita ischemică • Boala Chagas* • Pseudo-obstrucţia intestinală cronică idiopatică** • Megarectul idiopatic*** **7. Boli extraintestinale** • hipotiroidism • hipercalcemia • diabetul zaharat • leziuni de măduva spinării • Parkinson • scleroză în plăci • boala Hirschprung**** • leziuni de plex parasimpatic induse postoperator • amiloidoza • dermatomiozita • sclerodermia sistemică • stările depresive

*Infecţia parazitară din boala Chagas distruge celulele ganglionare din plexul mienteric.

**Este o boală rară cu episoade recurente de pseudo-obstrucţie intestinală fără blocaje mecanice, adesea familială, datorată unei neuro-miopatii interesând intestinul şi uneori vezica urinară.

***Boala apare ca urmare unei disfuncţii neurogenice

****Denumită şi aganglionoză şi este determinată de absenţa de neuroni în plexul mienteric, la niv colonului distal; ca urmare există o dificultate a progresiei fecale prin zona respectivă, cu dilatarea segmentului intestinal în amonte.

IV. Mecanismele patogenice ale constipaţiei

Există două mecanisme care generează fenomenul de constipaţie la indivizii la care nu se identifică boli organice:

Inerţia colonică

Se referă la prezenţa unui timp prelungit de tranzit la nivelul intestinului gros. Există câteva explicaţii patogenice ale fenomenului de inerţie colonică:

- anomaliile de fermentaţie microbiană a hidraţilor de carbon şi a fibrelor alimentare cu diminuarea consecutivă a stimulilor peristaltici;

- o tulburare de motilitate în sensul scurtării perioadelor contractile postprandiale a colonului;
- scăderea numărului de contracții de înaltă amplitudine, progresive, ale colonului transvers;
- anomalii ale plexului nervos intrinsec al intestinului;
- scăderea nivelului de peptide la nivelul peretelui intestinal;
- scăderea motilității stomacului și a intestinului subțire.

Disfuncția planșeului pelvian

Este determinată de anomalii ale contracției și relaxării mușchilor puborectali și sfincterieni determinând o dificultate de evacuare rectală. Uneori contracția exagerată a sfincterului anal (anismus) poate reprezenta cauza; alteori o tulburare a sensibilității rectale cu apariția de anomalii a reflexului de defecare. Deasemenea creșterea complianței rectale poate fi cauza întârzierii reflexului de defecare.

V. Simptomatologie și investigații

Anamneza este foarte importantă. Sunt importante simptomele dar și durata lor. Sunt importante frecvența scaunelor, simptome legate de defecație, date despre calitatea scaunului. De asemenea folosirea de laxative. Modificarile recente ale tranzitului intestinal trebuiesc investigate în sensul excluderii unor boli organice cum ar fi neoplasmul colo-rectal. Este necesar de investigat patologia organică digestivă și extradigestivă care poate să fie implicată în generarea fenomenului. Deasemenea trebuiesc inventariați factorii psihici: stările anxioase, emoționale, psihozele. Examenul fizic trebuie să identifice orice patologie abdominală și pelvină. Prolapsul rectal, fisuri anale, hemoroizi, tumori rectale, fecaloame, deficiențe de contracție ale sfincterului anal, pot fi identificate la tactul rectal.

Investigațiile paraclinice utilizate sunt:

- **Rectosigmoidoscopia și sau colonoscopia** au ca scop principal decelarea unor obstrucții cum este cancerul colo-rectal.
- **Irigografia** poate decela, obstrucții, megacolonul, megarectul, dilatarea segmentară (ex. în boala Hirschprung).
- **Tranzitul colonic și timpii de tranzit** se investighează prin ingestia de markeri radioopaci.
- **Manometria** anorectală investighează tulburări de motilitate ale rectului și sfincterelor precum și reflexele de defecație.
- **Studiile electromiografice anorectale** sunt utilizate pentru demonstrarea unei patologii musculare intrinseci ale sfincterelor.
- **Defecografia** este o metoda care investighează funcția de evacuare; se introduce în rect o substanță baritată de consistența scaunului și apoi evacuarea ei este urmărită sub ecran fluoroscopic.

VI. Tratament

Trebuie bine individualizat în funcție vârstă, intensitatea simptomelor, cauze posibile. Înaintea aplicării tratamentului trebuie să fim siguri că nu există o cauză corectabilă (în primul rând trebuie exclus cancerul rectocolonic).

Prin orice mecanism s-ar produce constipația, prima etapă de tratament este creșterea proporției de fibre în alimentație, chiar dacă pacienții au o dietă echilibrată. Prezența fibrelor determină o creștere a volumului și a hidratării scaunului fapt ce determină o accentuare a peristalticii. Modificarea în acest sens a dietei determină adesea o ameliorare a fenomenelor. În țările vestice, acolo unde constipația este un fenomen des întâlnit la consultația medicală, s-a creat un sistem alimentar care utilizează o paletă largă de produse naturale bogate în fibre.

Între clasele de medicamente laxative utilizate:

Laxativele de volum

- semințele se psyllium;
- metilceluloza.

Laxativele hiperosmolare

- citratul și hidroxidul de magneziu;
- lactuloza;
- sorbitolul;
- manitolul.

Emolientele

- glicerina;
- docusatul de sodiu;
- uleiuri minerale;
- oleu de parafină.

Iritantele

- preparatele de antrachinonă;
- cicolax;
- cortelax;
- ulei de ricin;
- ceaiul de crușin.

Bibliografie selectivă

David J. Kearney, *General Aproach to Gastrointestinal Disorders. Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*, Lange 2003,

CAPITOLUL XII

COLONUL IRITABIL

Șef lucrări dr. Gabriel Constantinescu

I. Definiție, generalități, încadrare

Colonul iritabil **(C.I.)**, în literatura engleză *Irritable Bowel Syndrome*, face parte din bolile funcționale gastrointestinale frecvent întâlnite în practica medicală.[1] Circa 50% din consultațiile din ambulator care vin la gastroenterolog sunt boli funcționale, în ciuda faptului că un număr mare de pacienți cu boli funcționale gastrointestinale sunt subdiagnosticați. Costurile medicale și profesionale sunt remarcabile. Absenteismul profesional la persoanele cu **C.I.** este dublu față de populația generală.[2] Deși colonul iritabil nu periclitează viața bolnavului, este o afecțiune ce creează un mare discomfort pentru bolnav și adesea insucces terapeutic pentru medicul curant.

C.I. se caracterizează prin durere abdominală, tulburare de tranzit intestinal, incluzând diaree, constipație sau alternanță diaree-constipație, balonare și greață. Simptomele pot fi continue sau intermitente și sunt prezente pe o perioadă de cel putin 3 luni pentru ca diagnosticul de colon iritabil să fie luat în considerație.

II. Elemente esențiale de diagnostic

- durere abdominală asociată cu tulburări de defecație;
- durere abdominală ameliorată după scaun;
- senzație incompletă de evacuare după defecație;
- mucus în scaun;
- distensie abdominală evidentă.

La diagnosticul pozitiv de **C.I.** trebuie ca o serie de investigații să fie negative - sigmoidoscopie, colonoscopie sau irigografie normală + teste biochimice în ser normale.

III. C.I. și încadrarea lui nosologică în ansamblul patologiei digestive funcționale

Începând cu anul 1988, pe tema bolilor digestive funcționale au fost elaborate trei generații de consensuri, ultimul în 2006 abordând și patologia intestinală și cea anorectală.[3]

Clasificarea bolilor funcționale gastrointestinale (Consensul ROMA III)

A	**Tulburările funcționale esofagiene**
A1	**Pirozis-ul funcțional**
A2	**Durerea toracică funcțională de cauză esofagiană**
A3	**Disfagia funcțională**
A4	**Globus (senzația de nod în gât)**
B	**Tulburări funcționale gastro-duodenale**
B1	**Dispepsia funcțională**
B1a	Sindromul de distres postprandial (postpradial distress syndrome)
B1b	Sindromul durerii epigastrice
B2	**Tulburări funcționale de tipul eructației – eructația funcțională**
B2a	Aerofagia
B2b	Eructația nespecifică excesivă
B3	**Greață și voma funcțională**
B3a	Greața cronică idiopatică
B3b	Voma de cauză funcțională
B3c	Sindromul de vomă recurentă
B4	**Sindromul ruminației la adulți**
C	**Sindroame funcționale intestinale**
C1	**Sindromul de intestin iritabil**
C2	**Sindromul de balonare funcțională**
C3	**Constipația funcțională**
C4	**Diaree funcțională**
C5	**Boli funcționale intestinale nespecifice**
D	**Durerea abdominală de cauză funcțională**
E	**Tulburări funcționale ale vezicii biliare și ale sfincterului ODDI**
E1	**Tulburare funcțională a vezicii biliare**
E2	**Tulburare funcțională a sfincterului ODDI biliar**
E3	**Tulburare funcțională a sfincterului ODDI pancreatic**
F	**Tulburări funcționale ano-rectale**
F1	**Incontinența fecală de cauză funcțională**
F2	**Durerea anorectală de cauză funcțională**
F2a	Proctalgia cronică funcțională
F2a1	Sindromul levatorului anal
F2a2	Durerea funcțională anorectala nespecifică
F2b	Proctalgia fugax
F3	**Tulburări de defecație funcționale**
F3a	Tulburarea de defecare tip dissinergic
F3b	Tulburarea de defecare prin propulsie neadecvată

III. Epidemiologia C.I.

C.I. apare frecvent la persoane care au în rest o stare bună de sănătate. Circa 2/3 pot avea și simptome ale altor boli funcționale. Se apreciază că prevalența **C.I.** este de circa 10-20 %, cu o rată relativ stabilă pe perioade lungi de urmărire. Cei mai mulți dintre pacienți prezintă o simptomatologie cronică, recurentă, în timp ce aproximativ 30% devin asimptomatici după perioade lungi de evoluție.

Din motive neunoscute intensitatea simptomelor scade odată cu avansarea în vârstă, posibil din cauză că vărstnicii nu au o memorie așa de netă a simptomelor minore. În ciuda declinului odată cu vârsta **C.I.** este o manifestare frecventă a vârstnicilor, adesea catalogat ca diverticuloză simptomatică.

Starea psihosomatică, este amplu studiată în aceste cazuri. În cadrul comunității există indivizi care minimalizează simptome, cu alte cuvinte le ignoră, le subestimează. În această ordine de idei doar 15-50% din cei care prezintă **C.I.** cer consultație medicală sau reclamă aceste simptome. În țările vestice femeile au o supramorbiditate legată de **C.I.** în timp ce în țări de cultură diferite, de exemplu India, fenomenul este în favoarea bărbaților.

Starea psihosomatică și comportamentul la boală are o reproductibilitate semnificativă pe parcursul vieții individului. Există studii care arată că pacienții cu **C.I.** primeau rețete sau aveau absenteism la școală semnificativ mai mare decât al celorlalți indivizi, pentru aceleași motive medicale. Pacienții cu **C.I.** consultă medicul pentru boli extradigestive mult mai frecvent decât ceilalți; acest fapt este considerat ca facând parte din tendința individului de a raporta simptome mai ușor și mai frecvent decât ceilalți indivizi.

Fără îndoială că acestă patologie a intestinului iritabil nu este caracteristică numai vremurilor moderne. Semnificația, substratul și interpretarea au fost însă schimbate în ultimile două decenii. Există și acum foarte mulți pacienți și chiar și medici, care utilizează ca și echivalent nozologic pentru **C.I.** așa numitele „colite de fermentație” sau „colite de putrefacție”, în fapt entități demodate care nu au nici un echivalent științific, sau care consideră că pacientul funcțional este unul cu patologie din sfera psihiatriei.

IV. Patogeneză

Este evident nebuloasă. Ca și pentru celelalte patternuri de boală funcțională trebuie reținut de la început că simptomele nu au corespondent organic, structural. Cu alte cuvinte dacă ai analiza morfologic, histologic sau biochmic organul în cauză nu s-ar identifica nici o anomalie. De asemenea, trebuie subliniat încă o dată faptul că bolile funcționale între care și colonul iritabil nu sunt afecțiuni psihice.

Mecanismele implicate în patogeneza **C.I.** ar putea fi următoarele:

1) Percepție viscerală anormală. Un număr dintre pacienți cu **C.I.** au un intestin hipersenzitiv. Faptul este dovedit experimental prin producerea unei dureri prin inflația de baloane montate în interiorul intestinului. Cu alte cuvinte stimuli de intensitate normală sunt pecepuți într-o manieră hiperbolizată. Defectul de percepție este la nivelul intestinului și ai axului intestin creier- adică receptori și căi de transmisie. În trecut se considera în mod greșit că acești pacienți cu simptome cronice sunt „închipuiți”, ipohondri sau chiar „nebuni” sugerându-se că patologia este totalmente corticală, în contradicție totală cu argumentele moderne care

plasează această patologie în sfera hipersenzitivității așa încât disfuncția este considerată a fi la nivelul circuitelor senzitivo-senzoriale pe axa intestin creier.

2) Tulburări motorii la nivelul intestinului. Deși se însoțește de tulburări tipice prin alterare a funcției motorii, diareea și constipația, nu sunt dovezi că motilitatea colonică este afectată în fondul ei. Este posibil ca anumite tulburări motorii observate să apară ca urmare a stării de hipersenzitivitate, sau ca răspuns exagerat la stress, anumite medicamente sau factori hormonali.
3) Anomalii ale sistemului nervos vegetativ. Disfuncțiile vagale sau simpato-adrenergice au fost încriminate în patogeneza **C.I.**
4) Factorii psihosociali. Traume psihice diferite (abuzuri sexuale sau fizice petrecute în special în copilărie) sau boli psihice diverse, pot contribui într-un mod neclar la producerea **C.I.**
5) Dieta și infecții. Sorbitolul, fructoza, acizii biliari au fost implicați în anumite cazuri în patogeneza **C.I.** Deficitul de aport de fibre, intoleranțe la alimente diferite sunt posibile cauze. Există multe argumente în favoarea apariției simptomatologiei **C.I.** după anumite infecții digestive – așa numitul colonul iritabil cu debut după un episod enterocolitic ce ar genera sechele funcționale.

V. Manifestari clinice

Simptomele majore sunt: durerea abdominală, diareea, constipația sau alternanța constipație diaree, balonarea, emisia de scaune cu mucus.

Durerea abdominală este localizată de obicei pe cadrul colic în special pe flancuri dar orice sediu este posibil. Definitoriu, durerea se ameliorează dupa emisia de scaun sau gaze dar faptul nu este întotdeauna evident. Durerea este de obicei surdă dar uneori poate fi colicativă. Trebuie știut că durerea din colonul iritabil este relativ puțin influențată de medicamente, acest fapt fiind definitoriu pentru bolile cu substrat funcțional.

Diareea. O parte din pacienții suferinzi cu **C.I.** relatează un număr mare de scaune, peste 3-6 în fiecare zi realizând așa numitul **C.I.** cu dominanța diareei. Deși scaunele pot apare în orice moment al zilei trebuie reținut că prototipul aparține pacienților care au scaune multiple dimineața, la prima oră. Aspectul este adesea jenant pentru omul modern care este înregimentat strict într-un program profesional. În plus scaunul din **C.I.** se însoțește adesea de un preambul imperios (în literatura americană „***urgency***") care face ca momentul să fie încă și mai dizagreabil.

Constipația. C.I. cu dominanța constipației asociază durerea specifică **C.I.** cu încetinirea tranzitului definitoriu pentru constipație. Asocierea și a unei tulburări de evacuare, tenesme, senzație de evacuare incompletă este posibilă.

Balonarea abdominală poate face parte din tabloul clinic de baza al **C.I.** deși, așa cum a fost statuat în criteriile Roma III, poate fi o entitate de sine stătătoare. Așa cum am specificat la capitolul de patogeneză al bolilor funcționale, problema este probabil legată de tulburarea percepției și nu de un exces propriu zis de gaz intestinal. De altfel nici o explorare nu pune în evidență exces de gaz la aceste cazuri. Este probabil că o presiune intraluminală normală este percepută într-o manieră exagerată, hiperbolizată. Cu toate acestea se poate încerca ca și terapie administrarea de medicație care reduce volumul intestinal de gaz (cvasinormal) în scopul diminuării senzației bazale.

Eliminarea de scaun cu mucus. Este un fenomen ce poate apare în **C.I.** Faptul este greu de cuantificat și de interpretat, atât de medic cât și de pacient și ca urmare induce o stare de alertă suplimentară. Emisia de scaune cu mucus este mai aproape de spectrul bolilor organice și impune adesea, cu și mai mare necesitate, efectuarea de investigații structurale.

Trebuie reținut că orice boală funcțională gastrointestinală poate fi diangosticată numai după ce investigatii ample au exclus o boala organică. Durerea abdominală și tulburarea de tranzit sunt caracteristici pentru **C.I.** dar pot apare și în boli organice (structurale), uneori grave, care trebuie excluse. Mai trebuie menționat faptul că anumiți bolnavi reclamă constipație sau diaree – fără ca acestea să se încadreze în definițiile respective de boală. Clinicianul se poate gândi de la început la diagnosticul de **C.I.,** dar excluderea unor boli organice este necesară inclusiv pentru starea psihică a individului, care tolerează mai bine simptomele dacă este conștient de faptul că boala lui, tenace și supărătoare ca manifestare, nu-i pune în pericol viața.

Anamneza evaluează toate tulburările digestive pe care bolnavul le enunță dar atenția trebuie să fie indreptată și spre câteva posibilități de boli concurente. Trebuie cunoscute medicamentele pe are bolnavul le consumă curent; de asemenea excesul de cafea, sau sucuri cu exces de sorbitol sau fructoză – ce pot genera diaree, balonare, crampe. Trebuie avută în vedere intoleranța la lactoză – care se poate exclude printr-o proba de dietă de 3 săptămâni fără lactoză. Stări psihice diverse – atacuri de panică frecvente sau fenomenele depresive, trebuie avute în vedere.

La examenul obiectiv nimic deosebit exceptând durerea moderată ce poate apare la palparea abdomenului. Trebuie reținut faptul că organomegaliile sau mase tumorale abdominale, pun în discuție diagnosticul de **C.I.**

VI. Diagnostic pozitiv și diferențial

Criteriile ROMA III pentru diagnosticul de C.I.

Diagnosticul de **C.I.** trebuie pus doar de medic și presupune întotdeauna absența unor modificări structurale sau biochimice. Pacientul prezintă pe durata a cel puțin 3 luni (neconsecutive) în ultimile 12 luni durere și discomfort abdominal care se însoțește de: ameliorare la defecație; debut asociat cu modificări în frecvența scaunelor; modificări ale consistentei și aspectului scaunului.

Alte simptome care împreună cu cele menționate mai sus susțin diagnosticul de colon iritabil.

1) Modificarea frecvenței scaunelor: peste 3 scaune pe zi sau mai puțin de 3 scaune pe săptămână;
2) Aspectul anormal al scaunului: fecale din fragmente conglomerate, scaun tare, scaun cu aspect de masă moale amorfă, scaun apos;
3) Tulburări la eliminarea scaunului: tenesme, senzație imperioasă la defecație (*urgency*), senzație de evacuare incompletă;
4) Pasaj de mucus;
5) Balonare sau senzație de distensie abdominală.

Există și criterii de alarmă care în general nu pledează pentru diagnosticul de **C.I.**: debutul simptomelor la o vârstă avansată; durerea abdominală care apare sau trezește pacientul din somn; diaree care apare sau trezește pacientul din somn;

scaune cu sânge; scădere ponderală; febra; evoluția simptomelor conducând la o deteriorare progresivă a stării generale.

VII. Plan de investigație în C.I.

Dat fiind că bolile organice digestive trebuie excluse mai ales peste vârsta de 40-45 de ani, planul de investigații cuprinde:

1) HLG, screening sindrom inflamator (VSH, fibrinogen, proteina C reactivă), screening biochimic;
2) ex. coproparazitologic, coproculturi, leucocite fecale, grăsimi în scaun;
3) dozare de hormoni tiroidieni(mai ales dacă diareea este simptomul dominant);
4) colonoscopia totală – obligatorie la vârste de peste 40 de ani și la orice pacient cu diaree. Cu această ocazie se recomandă biopsie de mucoasă rectală sau sigmoidiană pentru excluderea colitelor microscopice (colagene sau limfocitare) și intubarea valvei ileo-cecale și a ileonului terminal pentru excluderea unor boli inflamatorii de intestin subțire;
5) investigații pentru excluderea intoleranțelor diverse (gluten, lactoză etc.).

VIII. Diagnostic diferențial

- **Boli malabsorbtive** – intoleranța la lactoză, fructoză, gluten, sorbitol, cafeină;
- **Infecții** – giardiaza;
- **Boli inflamatorii colonice:** - Rectocolita ulcero-hemoragică;
  - Boala Crohn;
  - Colitele colagene și limfocitare.
- **Neoplasme:** - cancerul de colon;
  - adenoamele viloase;
  - tumorile de intestin subțire.
- **Obstrucții intestinale:** - impactarea fecală;
  - volvulusul sigmoidian intermitent;
  - megacolonul.
- **Tulburări vasculare;**
- **Pseudoobstrucția intestinală cronică idiopatică;**
- **Boli psihice.**

Cauze comune ce pot genera simptome intestinale tranzitorii

Sarcina; Perimentrual; Indigestii; *Traveller's diarrhea*, *traveller's constipation*; Otrăviri alimentare, gastroenterite; Repausul prelungit la pat; Recenta scădere în greutate; Diareea nervoasă (*job interview*, examene).

IX. Tratament

De la început trebuie precizat că nu există actualmente tratamente eficiente. Mai mult „rezistența” bolii la medicația simptomatică administrată este foarte frustantă pentru pacient dar și pentru medic. Trebuie subliniat faptul că există pacienți care nu înțeleg sau cărora nu l-i se explică franc esența afecțiunii și ca urmare solicită consulturi medicale multor medici fiind adesea suprainvestigați. Prin urmare relația cu pacientul este o parte importantă a tratamentului. Trebuie explicat prognosticul bun al bolii.

Deși boala nu pare să fie produsă de factori alimentari se încearcă modificarea stilului alimentar. În caz de constipație se recomandă suplimentarea de fibre. Eliminarea unor produse lactate, a condimentelor, a cafelei și a altor excitante digestive, a excesului de proteine animale, par să aibă un rol - dar acesta este greu de evaluat. Se încearcă eliminarea factorilor precipitanți cum ar fi cei psihici.

Din punct de vedere medicamentos atunci când boala se manifestă predominant prin ***constipație*** se administrează medicația specifică (vezi capitolul **Constipația**) și trebuie reținute produsele ce conțin fibre, cum este de exemplu metil-celuloza. Tegaserod-ul (***Zelnorm***) este un inhibitor al receptorilor 5-HT_4 dovedit util în tratamentul **C.I.** cu constipație prin creșterea cantității de serotonină în terminațiile nervoase. Datorită unor reacții adverse cardio-vasculare el trebuie folosit doar pe termen scurt la pacienți sub 65 de ani fără afecțiuni în sfera cardio-vasculară. Alte reacții adverse ale acestui medicament sunt diareea și colita ischemică.

Durerea din **C.I.** se poate trata cu o medicație cu viză antispastică care poate fi clasificată astfel:

- anticolinergice (antimuscarinice) bromura de cimetropium, bromura de octiloniu (Spasmomen), mebeverina (Colospasmin, Duspatalin, Colopriv, Spasmopriv), Trimebutina;
- relaxantele de mușchi neted – papaverin-like – Trimebutine (Debridat);
- antispastice blocante de canale de calciu: pinaverina, bromura de octylonium, Oleu de menta (peppermint oil – Colpermin).

Medicamentele antispastice merită să fie încercate ca primă intenție în tratamentul durerii în **C.I.** în ciuda faptului că eficiența lor este absolut modestă. În plus cea mai mare parte a lor nu este aprobată de FDA în timp ce altele sunt puțin utilizate în Europa.

Dat fiind utilizarea lor extrem de largă le vom prezenta pe scurt în tabelul de mai jos:

Denumirea	Clasa / mecanism acțiune	Doza	
Dyclomine Bentyl, Byclomine, Dibent, Di-Spaz, Dilomine	Anticolinergic	20 mg de 4 x zi	Aprobat de FDA în 1950
Cimetropium Bromide	Anticolinergic derivat semisintetic de balladona	50 mg de 3 x zi	Nu este aprobat de FDA
Trimebutina (debridat)	Anticolinergic (compus sintetic cu grup terțiar de amoniu); Efecte antiserotoninice, antagonist opioid	200 mg de 3 x zi	Nu este aprobat de FDA
Mebeverina (Colospasmin, Duspatalin, Colopriv, Spasmopriv)	Anticolinergic (prin mecanism antimuscarinic fiind compus sintetic cu grup terțiar de amoniu), inhibitor de canale de calciu	200 mg de 2 x zi	Nu este aprobat de FDA
Pinaverina (Dicetel)	Inhibitor canale de calciu	50 mg x 3 zi	Nu este aprobat de FDA
Bromura de Octyloniu – Otilonium bromide (Spasmomen)	Anticolinergic (prin mecanism antimuscarinic fiind compus sintetic cu grup cuaternar de amoniu) și inhibitor de canale de calciu	40-80 mg de 2-3 x zi	Nu este aprobat de FDA

Când fenomenele dureroase nu pot fi controlate se poate apela la analgezice opioide, care au eficiență în combaterea durerii mai ales la pacienții care au și tranzit accelerat (pentru faptul că aceste medicamente scad viteza tranzitului intestinal).

Daca patternul are ca dominantă ***diareea*** se poate aministra loperamid, care reduce peristaltica intestinală, screște absorbția apei în intestin și mărește tonusul sfincterului anal. De asemenea medicația anticolinergică poate fi încercată. Cu mari speranțe au fost introduse pe piață medicația vizând receptorii de hidroxi-triptamină. Astfel Calmactin (***cilansetronul***), medicament însă pus în discuție de FDA în 2005 pentru reacții adverse cardio-vasculare. Mai nou, Lotronex (***alosetron***), este un medicament antagonist de receptori de 5-HT3, util în **C.I.** cu dominanța diareei. Se administrează 1 mg de două ori pe zi.

Balonarea se tratează cu prokinetice, simeticone, cărbune cu uz digestiv, dar rezultatele sunt modeste.

În anumite cazuri mentinerea la cote înalte a simptomelor necesită psihoterapie sau ***medicație psihotropă***: amiptriptilină, doxepin-Sinequan, fluoxetine-Prozac. Medicația antidepresivă (doxepina, Prozac, Zoloft, Paxil) în doze mici, este adesea mai eficientă decât alte mijloace medicamentoase. Faptul se datorează mecanismului antiserotoninic al cestora, serotonina fiind un neurotransmițător implicat în aferența nervoasă pe axa intestin – creier. Antidepresantele sunt utile mai ales în **C.I.** cu dominanța constipației.

Medicația triciclică antidepresivă, prin mecanismul ei anticolinergic, poate avea abilitatea de a reduce simptomele în **C.I.** cu dominanța diareei.

Hipnoterapia. Hipnoza și autohipnoza sunt măsuri terapeutice ce și-au dovedit eficiența pe aproape toate simptomele **C.I.** Aceste procedee însă trebuie conduse de medici specializați în terapia **C.I.** și nu sunt la îndemână în orice sistem medical.

Bibliografie selectivă

Delgado-Aros S., Camilieri M., *Visceral Hipersensitivity*. J. Clin. Gastroenterol. 2005: 39: S194-S203.

Douglas A. Drossman, *The funtional Gastrointestinal disorders and the Rome III process*. Gastroenterology 2006:130:1377-1390.

Goldsmith G., Levin J.S., *Effect of sleep quality on symptoms of irritable bowel syndrome*. Dig Dis Sci 38:1809-1814, 1993.

Talley N.J., Boyce P.M., Jones M., *Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome: a population based study*. Gut 1997:41; 394-398.

Thompson W.G., Heaton K.W., Smith G.T., Smith C., *Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral*. Gut 200:46:78-82.

CAPITOLUL XIII

DIVERTICULOZA COLONICĂ (DC)

Şef lucrări dr. Gabriel Constantinescu

I. Definiție / Generalități

Un diverticul este o pungă care se deschide într-un organ tubular. Diverticulii pot apare oriunde la nivelul tubului digestiv, dar localizarea colonică este cea mai frecventă. Diverticulul adevarat conține toate straturile peretelui colonic în timp ce un pseudodiverticul este o herniere de mucoasă și submucoasă printr-un defect al peretelui muscular al intestinului. Diverticulii colonici adevărați sunt rari și apar aproape exclusiv la nivelul cecului sau colonului ascendent, în timp ce pseudodiverticulii sunt foarte frecvenți, sunt localizați cel mai adesea la nivelul colonului stâng sunt multiplii și mici, de obicei de câtiva milimetri diametru. Ca urmare termenul de diverticuloză colonică se referă la patologia legată de prezența acestor pseudodiverticuli.

Diverticuloza colonică este una din bolile cele mai frecvente din SUA, o treime din populație au boala la 50 de ani și două treimi la 80 de ani. Diverticuloza este rară în Japonia – țara unde aportul alimentar de fibre celulozice este tradițional.

II. Etiopatogeneza (1)

Deși patogeneza nu este cunoscută exact **DC** apare în legătură cu:

• alimentația fără fibre;

• vârsta înaintată;

• constipația + creșterea presiunii colonice intraluminale.

Cum poate alimentația săracă în fibre să producă diverticuloza? O ipoteză este aceea că, în condițiile unui bol fecal sarac în fibre, contracțiile musculare circulare devin preponderente. Atunci când două secuse de contracție circulară se produc alăturat, segmentul colonic dintre ele este sediul unei creșteri mari de presiune intraluminală. Ca urmare a acestei presiuni, mucoasa este împinsă spre exterior cu tendința de herniere în punctele slabe ale peretelui și anume locul în care arteriolele penetrante, numite vasa recta, pătrund în peretele colonic între taenia coli.

III. Simptomatologie

Numai circa 25% din pacienții cu diverticuli prezintă simptome, cu alte cuvinte aproape 75% din pacienți sunt asimptomatici.

Circa 10-20% din pacienți prezintă complicații – diverticulita și sângerarea. Există o slabă corelație între localizare, mărime, număr și propensitatea de a se complica a diverticulilor.

Simptomul cardinal este durerea localizată în cadranul abdominal inferior stâng (flancul și fosa iliacă stângă). Durerea pare să fie produsă de contracțiile colonice excesive, circulare. Alte simptome posibile sunt balonarea abdominală și tulburările de tranzit având pe prim plan constipația dar uneori și diareea. Dat fiind simptomatologia cronică, sunt evidente similitudinile tabloului clinic cu acela al sindroamelor intestinului iritabil. Există cercetări care au sugerat chiar faptul că boala diverticulară poate fi consecința tardivă a tulburărilor colonului iritabil.

IV. Diagnostic

În absența fenomenelor complicațiilor hemoleucograma, VSH-ul și testele de inflamație – sunt normale. Explorările care evidentiază prezența diverticulilor sunt:

- irigografia;
- colonoscopia;
- computer tomografia.

V. Diagnostic diferențial

- colonul iritabil;
- colitele stângi;
- colita ischemică;
- colita pseudomembranoasă;
- cancerul colorectal;
- boala inflamatorie pelvină;
- sarcina extrauterină.

VI. Complicații

Circa 75% din pacientii care dezvoltă complicații ale **DC** sunt anterior asimptomatici. Ca urmare diagnosticul este pus adesea odată cu diagnosticul complicației bolii.

Diverticulita

Diverticulita este complicația acută a **DC** – și se petrece aproape exclusiv la nivelul sigmoidului. Mecanismul presupus este următorul; în punga diverticulară un fecalit(care ocupă cavitatea diverticulară) provoacă o presiune mecanică și apoi eroziune spre peretele extern slăbit. Apare o mică perforatie cu leakage microscopic sau macroscopic al conținutului colonic. Se realizează o peritonită localizată (abces / flegmon peridiverticular) sau generalizată.

Diverticulita are urmatoarele simptome:
- Durerea continuă, febra, stare generală alterată, agravarea tulburărilor de tranzit. Durerea la palpare este intensă și apare apărarea abdominală localizată.
- Procesul poate fistuliza în vezica urinară, vagin, rar intestinul subțire sau la piele. Poate apare o obstrucție acută de colon datorită edemului important, a inflamației pericolice și a tulburării peristalticii. Procese multiple de diverticulită duc în final la cicatrici semnificative și aderente exprimate – care pot accentua tulburările de tranzit existente.

În funcție de extensia perforației și a peritonitei consecutive Hinchey E.J. a clasificat diverticulita astfel:

Stadiul I – abces pericolic localizat.

Stadiul II – abces la distanță (retroperitoneal sau pelvic).

Stadiul III – peritonită generalizată cauzată de o ruptură a unui abces pericolic sau pelvic – care nu mai comunică cu lumenul colonic din cauza edemului și a inflamației ariei de perforație diverticulare.

Stadiul IV – peritonită fecală generalizată comunicantă cu lumenul colonic.

Hemoragia

Apare datorită rupturii arteriolelor penetrante. Circa 5-10% din **DC** pot sângera. Atat sângerarea cat și perforatia sunt complicații cu pericol vital.

VII. Tratament

Diverticuloza necomplicată poate beneficia de un regim dietetic cu exces de material celulozic care să amelioreze tranzitul colonic. De asemenea administrarea de laxative de tipul methil-celulozei, psillium, sunt recomandate atunci când regimul alimentar nu este eficient.

Durerea abdominală este o condiție greu de tratat la bolnavii cu **DC**. Antispasticele, anticolinergicele, tranchilizantele, antidepresivele, antibioticele au fost incercate – dar rezultatele sunt limitate.

Pentru **DC** necomplicată s-au încercat diferite tehnici chirurgicale: miotomia longitudinală, rezecțiile segmentare de colon dar valoarea este mică pentru boala necomplicată.

Tratamentul diverticulitei:
- repaus alimentar prin administrarea de dietă lichidă;
- hidratare i.v.;
- antibiotice cu acțiune sistemică pentru 7-10 zile: ciprofloxacină sau metronidazol sau cefalosporine de generația a III-a;
- în situația în care abcesul diverticular este destul de voluminos și are o rezoluție lentă, se tentează drenajul percutan CT ghidat. Drenajul percutan mai are și un rol de stabilizare a stării generale a pacientului septic în avanscena intervenției chirurgicale;
- dacă sunt semne de peritonită generalizată intervenția chirurgicală se impune.

Tratamentul hemoragiei diverticulare

Cel mai adesea hemoragia se oprește spontan. Diagnosticul se efectuează prin examen colonoscopic care poate decela diverticulul sângerand – ocazie cu care se poate efectua hemostaza endoscopică. Uneori însă sediul exact al sângerarii nu poate fi indicat de colonoscopie. Dacă sângerarea este masivă și sediul nu se poate preciza nici orientativ (deci nu se poate interveni chirurgical electiv) se indică angiografie diagnostică și eventual terapeutică.

Tratamentul chirurgical

A. ***Indicații pentru operații elective:***

- două sau mai multe atacuri de diverticulită tratate medical cu succes;
- un atac de diverticulită cu evidența perforației, obstrucției colonice, afectarea tractului urinar;
- imposibilitatea de a exclude cancerul colonic.

B. ***Indicații operatorii în diverticulită:***

- Peritonita difuză;
- Pneumoperitoneu;
- Obstrucție intestinală;
- Abces;
- Masa tumorală persistentă;
- Fistula;
- Strictura;
- Ineficiența tratamentului medical;
- Atacuri recurente;
- Vârsta sub 40 de ani;
- Imposibilitatea de a exclude cancerul colonic;
- Pacienți imunosupresați.

Bibliografie selectivă

Hinchey E.J., Schaal P.H., Richards M.B., Treatment of perforated diverticular disease of the colon. Adv Surg 1978;12.

McGuire H.H., *Bleeding colonic diverticula: A reappraisal of natural history and management*. Ann Surg 220:653, 1994.

Otte J.J., Larsen L., Anderson J.R., *Irritable bowel syndrome and symptomatic diverticular disease—different diseases?* Am J Gastroenterol 1986; 81: 529 –31.

Parks T.G., *Natural history of diverticular disease of the colon*. J Clin Gastroenterology 4:53, 1975.

Rege R.V., Nahrward D.L., *Diverticular disease*. Curr Probl Surg 26:138-189, 1989.

CAPITOLUL XIV

ICTERUL

Conf. dr. Daniela Bartoș

Definiție

Icterul este un sindrom caracterizat prin colorația galbenă a tegumentelor si/sau mucoaselor datorită depunerii în țesuturi a bilirubinei, ca o consecință a creșterii acesteia în sânge. De menționat ca bilirubina se depozitează cu predilecție și în țesuturile cu conținut bogat în elastină sau în fluidele cu concentrație mare în proteine. Din acest motiv colorația icterică este mai evidentă la nivelul sclerelor, la nivelul mucoasei palatului dur, a frenului lingual, și a buzelor, pe tegumentul toracelui și în special în exudate comparativ cu transudatele. În caz de hemiplegie icterul este unilateral, zonele paralizate și/sau edemațiate rămânând necolorate.

Colorația icterică a tegumentelor devine vizibilă atunci cand bilirubina sangvină depășește 2-3 mg% și survine adesea la interval de 2-3 zile după modificarea valorilor sangvine.

Icterul trebuie de la început diferențiat de colorația galbenă a tegumentelor care se întâlnește în carotenodermie, insuficiență renală cronică, neoplazii și în urma ingestiei unor substanțe (ex. acid picric). În aceste cazuri tegumentele își modifică culoarea iar mucoasele rămân normal colorate.

Metabolismul bilirubinei

Bilirubina poate fi considerată ca un produs catabolic toxic al metabolismului hemului. Organismul are mecanisme fiziologice de detoxifiere și eliminare a acesteia. Înțelegerea acestor mecanisme este esențială pentru a putea interpreta semnificatia clinică a creșterii concentrației serice de bilirubină.

A. Formarea bilirubinei: Sursa principală o constituie hemoglobina (80-85%). Restul de 15-20% rezultă din alte substanțe asemănătoare: mioglobină, citocrom, catalaze, peroxidaze și triptofan pirolază. Metabolizarea hemoglobinei se realizează în celulele sistemului reticuloendotelial splenic si într-o măsură mai mică în ficat și măduva osoasă. Hemoglobina este alcătuită din globină (95%) și hem (5%). Globina va fi metabolizată pe căile fiziologice până la aminoacizi intrând în rezerva proteică a organismului. Hemul este alcătuit din 4 nuclei pirol situați în jurul unui atom central de fier. Metabolizarea hemului se face sub acțiunea a două enzime: hemoxigenaza și biliverdin-reductaza.

Fierul se eliberează sub formă de feritină și hemosiderină. Porfirina sub acțiunea hem-oxigenazei se transformă într-un pigment verde, biliverdina care sub acțiunea bilirubin-reductazei trece într-un pigment galben-orange, bilirubina. Producția de bilirubină poate fi scăzută prin inhibarea hem-oxigenazei.

B. Transportul bilirubinei. Bilirubina care se eliberează în sistemul reticuloendotelial ajunge în plasmă unde se fixează pe albumină. În mod normal o moleculă de albumină fixeaza două molecule de bilirubină. Bilirubina se mai fixează în proporție mai redusă și pe lipoproteinele cu densitate crescută. Albumina păstrează bilirubina în spațiul vascular si o transportă la suprafața sinoidală a hepatocitului unde pigmentul se despreinde de pe albumina și pătrunde în hepatocit. Există anumite substanțe cum ar fi: sulfonamine, warfarina, medicamentele antiinflamatorii care circulă sangvin fixate pe aceleași locusuri pe albumina ca și bilirubina. Din această cauză există posibilitatea să apară o encefalopatie bilirubinică mai ales la nou născut dacă se utilizează aceste medicamente.

C. Metabolismul hepatic al bilirubinei. La nivelul sinusoidelor hepatice complexul albumină-bilirubină se disociază. Bilirubina este preluată de hepatocit printr-un proces de difuziune facilitată, iar albumina rămâne în circulație. Transportul bilirubinei în hepatocit se face fără consum de energie și este bidirecțional. Preluarea bilirubinei din sinusoidul hepatic presupune existența unor anioni organici, cum este clorul dar și a unor proteine transportoare a anionilor organici și a glutation S transferazei. Aceasta din urmă reduce efluxul bilirubinei. Bilirubina aflată în hepatocit suferă la nivelul reticulului endoplastic procesul de conjugare sub acțiunea unei enzime catalizatoare. Uridin difosfoglucosonil transferaza (UGT) – izoenzima IAI, transformându-se în bilirubină diglucuronidată. În bila normală a adultului acestă formă de bilirubină se află în proporție de 80%. Dacă activitatea enzimei UGT scade, bilirubina monoglucuronidată ajunge până la un procent de 30% din compoziția normala a bilei. Acest mecanism explică unele din formele de icter (ex. icter neonatal, hepatite cronice, etc.).

D. Excreția bilirubinei conjugate se face prin exocitoza hepatocitară de la polul biliar împotriva unui gradient de concentrație ceea ce indică prezența unui mecanism de transport activ canalicular. Astfel bilirubina conjugată ajunge în intestin. O foarte mică parte poate trece și în limfaticele hepatice și prin canalul toracic ajunge în circulația sistemică.

E. Degradarea bilirubinei. Bilirubina conjugată, este hidrosolubilă și ea nu este absorbită la nivelul epitelului intestinului subțire în comparație cu bilirubina neconjugata care fiind liposolubilă trece în circulația enterohepatică. La nivelul ileonului terminal și a colonului sub acțiunea reducătoare a florei intestinale bilirubină conjugată este transformată în urobilinogen. Urobilinogenul este parțial absorbit și formează un ciclu enterohepatic. O altă parte se elimină prin fecale sub formă de stercobilinogen, iar 1% din urogilinogenul absorbit intestinal ajunge in circulația sistemică de unde se elimină urinar. Excreția uriniară de urobilinogen nu poate fi considerată ca marker al metabolismului bilirubinei, deoarece acesta se reabsoarbe tubular și este instabilă într-o urină acidă (figura 1).

Caracteristici pentru tipuri de bilirubină:

Bilirubina neconjugată

- Mai este denumită și indirectă, deoarece reacționează cu reactivul Van den Bergh numai după adăugare de alcool. (Reacție spectrofotometrică folosită pentru dozarea bilirubinei);
- Este liposolubilă de aceea atunci când este în cantitate mare, care depășește posibilitatea de legare de albuminele plasmatice, va impregna structurile adiacente;
- Nu este solubilă în apa, deci nu se va elimina prin rinichi;
- Este toxică pentru multe celule și organe. Fiziologic mecanismul de protecție împotriva toxicității este legarea rapidă de albumină și conjugarea acesteia în ficat și eliminarea sub formă conjugată;
- Au afinitate egala cu forma conjugată pentru țesuturi.

Bilirubina conjugată

- Denumită si bilirubină directă, deoarece reacționează cu reactivul Van der Bergh, fără să necesite adăugarea alcoolului.
- Este hidrosolubilă deci se va elimina ca atare prin bilă și rinichi.
- Nu au afinitate pentru grăsimi, fiind insolubilă.

Aceaste caracteristici ale celor două forme de bilirubina vor avea corespondență clinică în diverse forme de icter.

Clasificarea icterelor:

Din considerente clinice icterul se împarte în două mari categorii:
a) icterul cu predominența bilirubinei neconjugate (indirecte);
b) icterul cu predominența bilirubinei directe (conjugate).

a) La rândul lor icterele cu predominanța bilirubinei indirecte pot surveni în următoarele condiții:

a.1. Prin exces de producție a bilirubinei (ictere hemolitice) în caz de hemoliză intra- sau extravasculară. Hiperproducție de bilirubină apare și în caz de extravazare sangvină la nivel tegumentar care poate da o colorație icterică;
a.2. Prin deficit de captare a bilirubinei la polul sangvin al hepatocitului de cauză medicamentoasă, prin șunt porto-sistemic sau sindrom Gilbert;
a.3. Prin deficite de conjugare a bilirubinei indirecte de cauză congenitală (Sindrom Crigler Najjar I și II, sindrom Gilbert) sau de cauză dobandită (icter neonatal, icterul laptelui matern, sindromul Lucy-Driscoll, etc.).

b) Icter cu predominanța bilirubinei conjugate:

b.1. Icter prin deficit canalicular de excreție hepatociră (Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor);
b.2. Icter prin afectare hepato-celulara-acută sau cronică;
b.3. Icter prin colestază intrahepatică (hepatită, reacții alergice la medicamente);
b.4. Icter obstructiv.

A. Icter cu predominanța bilirubinei indirecte (neconjugate)

a.1. Icterul hemolitic

Acest tip de icter apare ca urmare a unui proces de hemoliză intra sau extravascular care are ca rezultat o creștere a bilirubinei totale peste 2-3mg%, cu o predominanță a bilirubinei indirecte. El este o caracteristică a anemiilor hemolitice. Anemia hemolitică este o anemie datorată scăderii duratei de viață a hematiilor sub 120 zile. Atunci când survine hemoliza, gradul anemiei este minimalizat prin intervenția mecanismelor compensatorii, respectiv creșterea secreției de eritropoetină, iar clinic prin creșterea numărului de reticulocite.

Cauzele de hemoliză pot fi împărțite în două grupe: cauze intrinseci (intracorpusculare) și cauze extrinseci eritrocitare. Cu câteva excepții: (ex hemoglobinuria paroxistică nocturnă) defectele intrinseci eritrocitare sunt ereditare. Indiferent care este nivelul la care se situează aceste defecte, ele influențează elasticitatea sau metabolismul eritrocitar, ceea ce favorizează procesul hemolitic.

Anemii hemolitice prin defecte intracorpusculare: sunt în majoritate ereditare și se pot datora:

- Anomaliilor membranei eritrocitare (proteinele membranare sunt instabile sau lipsesc) ex. Microsferocitoza – ovalocitoza, hemoglobinurie paroxistică nocturnă;
- Anomalii ale încărcăturii enzimatice eritrocitare: deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, deficit de piruvat-kinază, deficit de hexokinază, glutamin-reductază.
- Anomalii în structura hemoglobinei: hemoglobina instabilă la acțiunea oxidantă (hemoglobine Koln); hemoglobina S în exces (drepanocitoză); deficite în sinteza lanțului alfa sau beta al hemoglobinei (talasemie).

Anemii hemolitice de cauză extracorpusculară – în acest caz eritrocitul este în general normal, fiind distrus de anumiți factori serici sau tisulari.

Principalele cauze sunt:

- Imunologice prin izoanticorpi (hemoliza posttransfuzională, eritroblastoza fetală); prin autoanticorpi (anemie hemolitică autoimună); prin hipersensibilitate față de complement sau indusă de unele medicamente (penicilina, metisergid);
- Agresinue oxidantă asupra proteinelor sau lipidelor din membrana eritrocitară;
- Agresiune mecanică - poate favoriza hemoliza intravasculară (ex. hemangioame, proteză aortică malfuncțională, sindrom hemolitic ureic);
- Agresiune infecțioasă prin hemolizine sau alte enzime eliberate de anumiți germeni (ex. septicemie cu clostridia Welchii, malarie);
- Alte cauze: agresiune termică, mușcături de șarpe, înțepături de insecte.

Severitatea și tipul alterării eritrocitare, determină locul distrugerii eritrocitelor. Dacă leziunea este severă, liza ertrocitelor apare imediat în circulație (hemoliza intravasculară). Dacă leziunea este mai puțin severă, liza se produce în sistemul reticulo-histocitar din splină, ficat, măduva osoasă, ganglioni limfatici (hemoliză extravasculară).

Diagnosticul icterelor hemolitice presupune inițial o anamneză atentă și o examinare fizică. Nu există simptome specifice diagnosticului de anemie hemolitică. Cel mai frecvent apare paloare și icter cu creșterea bilirubinei indirecte. Splenomegalia apare în toate formele de anemie hemolitică congenitală. Bolnavii mai pot asocia litiaza biliară.

Diagnosticul de laborator include:

- Frotiul de sange periferic pe care se pot observa microsferocite, eliptocite, schistocite, acantocite, alte anomalii eritrocitare sau anomalii ale seriei albe. Analiza frotiului de sânge periferic este esențială pentru identificarea tipului de anemie hemolitică.
- Dozarea de LDH și haptoglobulină sunt teste majore care atestă hemoliza. LDH-ul și mai ales izoformele LD1 și LD2 se eliberează din eritrocitele hemolizate. Haptoglobulina provine din hemoglobina liberă eliberată în procesul de hemoliză. Combinația LDH crescut cu haptoglobulină are o specificitate de circa 90% pentru diagnosticul de hemoliza, în timp ce combinația LDH normal cu haptoglobulină crescută peste 25mg% poate constitui un test cu sensibilitate de 90% în favoarea excluderii diagnosticului de hemoliză.
- Reticulocitele sangvine normal sunt în procent de 0,5-1,5%. În procesele hemolitice numărul lor crește la 4-5% ca urmare a stimulării medulare de către eritropoietină.
- Alte teste – crește concentrația de bilirubină indirectă:
  - măsurarea concentrației de hemoglobină plasmatică și testarea pentru hemoglobina și hemosiderină în urină;
  - Testul Coombs direct și indirect;
  - Sideremie.

a.2. Sindromul Gilbert sau icterul familial nehemolitic reprezintă cea mai întâlnită formă de tulburare a glucuronidării având caracter familial. În acest caz este vorba despre o mutație ce apare la nivelul uridindifosfoglucuronat-glucuronoziltransferazei (UGT1A) responsabilă de apariția unei izoforme cu activitate enzimatică mai redusă. Boala are o transmitere ereditară autosomal dominantă manifestându-se în special la homozigoți.

Manifestări clinice: Sindromul Gilbert este cel mai frecvent diagnosticat la tineri care prezintă un icter discret cu predominanța bilirubinei indirecte. Manifestăriile apar de obicei înainte de pubertate și sunt cel mai adesea observate la bărbați (posibil datorită producției zilnice de bilirubină mai crescută).

Examenul clinic este normal, cu excepția unui discret icter (splină, ficat în limite normale). Probele biologice sunt normale cu excepția bilirubinei care poate avea valori moderat crescute 3mg% cu predominanța bilirubinei indirecte. Această valore poate crește, în general până la 6mg% dacă se adaugă și o componentă hemolitică sau după o perioadă de dietă hipocalorică (ex. o dieta cu 400Kcal timp de 48h crește valorea bilirubinei) sau în cazul unei diete normocalorice dar fără lipide sau în cazul bolilor febrile intercurente sau dupa un efort fizic intens. Această modificare a bilirubinei ar avea explicații multiple, printre care reducerea activității urididldifosfoglucuronil transferazei și accentuarea ciclului enterohepatic al bilirubinei. Există și substanțe care scad bilirubina la cei cu sindrom Gilbert cum ar fi corticosteroizii și fenobarbitalul.

Diagnosticul sindromului Gilbert este în general unul de excludere. Un diagnostic prezumtiv poate fi făcut în condițiile în care există hiperbilirubinemie predominant indirectă la testări repetate, cu hemogramă și frotiu de sânge periferic normale,

reticulocite normale și teste funcționale hepatice normale. Aceste valori trebuie să se mențină în limite normale pe o durată de 12-18 luni. Un element în favorea diagnosticului ar fi creșterea bilirubinei după diete sărace în grăsimi sau hipocalorice sau după administrarea intravenoasă de acid nicotinic.

Testele genetice care să ateste modificarea genică responsabilă de apariția bolii nu se fac de rutină.

Evoluția și prognosticul bolii sunt excelente. Boala nu necesită tratament.

a.3.1. Sindrom Crigler-Najjar sau icterul nehemolitic congenital este o boală rară cu transmitere autosomal recesivă în care tulburarea esențială este deficitul de glucuronotransferază.

În raport cu gravitatea bolii se descriu doua tipuri:
- Tipul I – icter sever, manifestări neurologice datorită impregnării structurilor nervoase cu bilirubină.
- Tipul II – o creștere mai mică a bilirubinei cu manifestări neurologice care pot lipsi.

Sindromul Crigler-Najjar tip I a fost descris in 1952 de cei doi autori, pe șase copii provenind din trei familii. Boala apare la toate rasele și a fost asociată cu consangvinitate. Mutațiile genetice care se produc în cadrul bolii determină o absență totală sau un nivel foarte redus de uridildifosfoglucuroniltransferazei (UGT1A1) enzimă resposabilă de procesul de conjugare a bilirubinei.

Boala trebuie suspectată la copii care dezvoltă un icter persitent, cu bilirubină indirectă, la cateva zile după naștere. Ei au testele hepatice normale și pot avea manifestări neurologice datorate icterului nuclear. În aceste cazuri bilirubina indirectă ajunge la valori foarte mari: 20-25mg%. S-au citat cazuri cu valori de 50mg%. Bila acestor bolnavi este necolorată.

Icterul din sindromul Crigler-Najjar trebuie diferențiat de alte tipuri de icter care apar la nou născuți: icterul fiziologic, icterul laptelui matern, ictere hemolitice. De asemenea trebuie făcută distincția cu tipul II de boală. Administrarea de fenobarbital poate ajuta diagnosticul (60-120 g fenobarbital administrate timp de 14zile reduc concentrația bilirubinei în tipul II și nu o modifică în tipul I).

Tratamentul constă din:
- Fototerapie. Metoda vizează transformarea unei părți din bilirubina neconjugată într-un izomer care ulterior poate fi eliminat biliar. Tehnica presupune expunerea la lămpi fluorescente timp de 12h/zi.
- Plasmefereză. O metodă rapidă de reducere a concentrației serice a bilirubinei. Utilizarea combinată a celor două metode poate prelungi durata de viața a bolnavilor cu sindrom Crigler-Najjar tip I.
- Alte metode utilizate. Administrarea de supliment de calciu fosfat sau calciu fosfat plus orlistat (inhibitor de lipază) au dus la reducerea bilirubinei cu 20-50%. Se mai utilizează și inhibitori ai producerii de bilirubină: tim-protoporfirină sau tim-mezoporfirină care asociați fototerapiei scad nivelul bilirubinei.
- Unica metodă însă cu rol curativ în sindromul Crigler-Najjar tip I este transplantul de ficat. La ora acuală se mai fac cercetării cu privire la transplantul de hepatocite și la terapia genică.

Sindromul Crigler-Najjar tip II. Este din punct de vedere al fenotipului similar cu tipul I, dar în acest caz bilirubina neconjugată are valore mai redusă în general sub 20mg%. În acest caz numai jumătate din pacienți au icter înainte de vârsta de 1 an. În sindromul Crigler Najjar tip II este vorba despre o reducere a activității glucuronil transferazei hepatice, datorită unei afinitți reduse a acesteia pentru bilirubină. Aceasta rezidă dintr-o mutație genică, care duce la modificarea unui aminoacid din structura enzimei. În acest mod activitatea enzimatică este redusă, dar are loc o conjugare parțială a bilirubinei. Clinic bolnavii dezvoltă icter după vârsta de 1 an iar valorile bilirubinei sunt în general sub 20mg%, putând crește după perioadele de post sau de infecție intercurentă. Pacientul nu are prurit niciodată deoarece nivelul sărurilor biliare este normal. Testele funcționale hepatice sunt normale. La fel ficatul și splina. Valorea bilirubinei poate fi redusă prin administrarea de fenobarbital care acționează ca inductor enzimatic asupra uridindifosfoglucuronil transferazei, spre deosebire de tipul I unde nu o modifică.

Analiza pigmențiilor biliari în bilă prin metode cromatografice arată o absență a bilirubinei conjugate în tipul I de sindrom Crigler-Najjar, în timp ce în tipul II există o cantitate mai mare de bilirubină conjugată, ceea ce face ca bila să fie ușor colorată. Tratamenul sindromului Crigler-Najjar tip II constă în administrare de fenobarbital 60-180g/zi (reduce nivelul bilirubinei cu cel puțin 25% după 2-3 săptămâni sau de clofibrat (au efect similar) dar cu efecte secundare mai puține.

a.3.2. Sindromul Lucey-Driscoll (icterul laptelui matern) este un icter benign, în care nivelul bilirubinei rareori depășește 5mg%, el reprezintă o prelungire a icterului fiziologic al nou născutului și este datorat excreției prin laptele matern a unei cantități crescute de beta glucuronidază. Beta glucuronidaza conjugă bilirubina intestinală, ceea ce face ca o cantitate mai mare să fie absorbită – deci crește ciclul enterohepatic. O altă explicație ar fi prezența în laptele matern a unui compus (izomer de pregnandiol) care inhibă uridindifosfoglucuronil transferaza și astfel crește cantitatea de bilirubină indirectă. Icterul se menține pe toată durata alăptării la sân și nu necesită tratament.

a.3.3 Icterul fizionogic al nou născutului (icterul neonatal). El afectează virtual toți nou născuții, are durată scurtă (3-5zile) și intensitate moderată. Icterul neonatal apare datorită imaturității hepatocitului de a conjuga bilirubina. În viața intrauterină bilirubina neconjugată a fătului este preluată prin placetă de către mamă al cărei ficat conjugă și elimină bilirubina. Valorea bilirubinei în acest caz este moderat crescută 7-9mg%. Icterul are o evoluție bună, în general el nenecesitând tratament. Remisiune în 7-10 zile.

Icterul neonatal trebuie diferențiat de alte tipuri de icter cu debut precoce: ictere hemolitice, sindrom Crigler-Najar tip I sau II, sindrom Gilbert, hipotiroidism congenital, galactozemie sau icter ca urmare a creșterii circulației enterohepatice (icterul laptelui matern, tulburări de motilitate sau obstrucții intestinale)

B. Icter cu predominanța bilirubinei directe (conjugate)

Excreția bilirubinei conjugate din hepatocit poate fi perturbată fie de cauze ereditare (sindrom Dubin Johnson, sindrom Rotor, colestază întrahepatica recurentă benignă) fie de cauze dobândite (hepatită virală sau alcoolică, ostrucție biliară, colestază de sarcină).

B.1. Sindromul Dubin-Johnson a fost descris 1954 de Dubin și Johnson și Sprinz și Nelson ca un icter cu hiperbilirubinemie conjugată fără hemoliză. El apare la toate rasele indiferent de sex.

Boala este determinată de o anomalie moștenită de excreție a anionilor organici (ex bilirubină conjugată, substanțe glucuronil sau glutation conjugate) cu excepția anionilor acizilor organici nebiliari din hepatocit în canaliculul biliar. Boala are transmitere autosomal recesivă fiind o afecțiune benignă neprogresivă.

Clinic, sindromul Dubin-Johnson se caracterizează prin icter de intensitate moderată sau icter care apare în cursul bolilor intercurente, sarcinii sau după consum de contraceptive orale. Pruritul este excepțional întâlnit. Bolnavii pot acuza dureri abdominale difuze și astenie fizică. Examenul fizic poate evidenția în unele cazuri hepato-splenomegalie. Testele de laborator – bilirubina totală este crescută cu valori cuprinse între 2-5mg%, mergând până la 20mg%, cu un procent de peste 50% bilirubină conjugată. Hemograma, albumina serică, colesterolul, transaminazele (ALT, AST), fosfataza alcalină, timpul de protrombină sunt normale. Colecistografia cu substanță de contrast administrată oral nu evidențiază tractul biliar. După administrare i.v. de substanță de contrast vizualizarea este posibilă tardiv, după 4-6h. Examenul histologic al ficatului este normal cu excepția prezenței unui pigment brun la nivelul lizozomilor. Spectroscopia electronică sugerează că acest pigment ar fi format din polimeri de metaboliți ai epinefrinei.

Defectul anionic organic este probat prin testul clearence-ului BSP-ului (bromsulfonftaleină). În sindromul Dubin-Johnson există un clearence inițial al BSP-ului normal, urmat la 90 minute de o retenție a acestuia cu mai mult de 10% față de proba recoltata la 30 de minute. Această valoare crescută la 90 minute se datorează regurgitării BSP-ului conjugat din hepatocit în plasmă și este patognomonică pentru sindromul Dubin-Johnson. La ora actuală acest test nu se mai folosește în practica curentă.

Alt test utilizat este dozarea coproporfirinelor urinare. Valoarea totală este normală, dar în sindromul Dubin-Johnson 80% din ele sunt coproporfirine I, față de subiecții normali unde peste 75% sunt coproporfirine III. Se mai poate constata o reducere a activității protrombineica urmare a unui deficit de factor VIII. Sindromul Dubin-Johnson, este o afecțiune benignă care nu necesită tratament.

B.2 Sindromul Rotor este o boală rară descrisă prima dată în 1948 de Rotor, Manahan și Florentin. Este un icter benign cu hiperbilirubinemie conjugată și neconjugată, fără hemoliză. În sindromul Rotor este vorba de un deficit al stocării hepatice de bilirubină conjugată, bilirubină care ajunge în plasmă determinând hiperbilirubinemie.

Caracteristici pentru sindromul Rotor:

- Testele funcționale hepatice sunt normale (AST, ALT, fosfataza alcalină, GGT);
- Clearance-ul plasmatic al BSP-ului este întârziat dar nu are două vârfuri ca în cazul sindromului Dubin-Johnson;
- Vezica biliară este vizualizată în mod obișnuit la colecistografia orală;
- Excreția urinară de coproporfirine este mult crescută, cu coproporfirina I în proporție de 65%;

- Examenul histologic al ficatului este normal. Se constată absența pigmentului melanin-like la nivelul hepatocitului, pigment prezent în sindromul Dubin-Johnson;
- Boala se transmite autosomal recesiv. La ora actuală nu este elucidată baza moleculară a deficitului hepatic de stocare a bilirubinei. Sindromul Rotor are un prognostic bun și nu necesită tratament.

B.3. Colestaza intrahepatică familială progresivă. Aceasta reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin defecte de excreție a acizilor biliari și a altor componente ale bilei. Acestea apar în copilărie și se însoțesc de tulburări de creștere staturo-ponderală și de o afectare hepatică progresivă. Excepție face numai colestaza recurentă beningnă. Până la ora acutală s-au descris 3 tipuri de colestază familială progresivă. În toate tipurile există mutații genice care au dus fie la afectarea transportului canaliculului biliar, fie la modificarea structurii membranei canaliculului biliar, ceea ce a dus la apariția colestazei intrahepatice.

Colestaza intrahepatică benignă recurentă descrisă prima dată în 1959, este o afecțiune cu debut în adolescență, cu episoade de icter cu hiperbilirubinemie conjugată asociat cu anorexie, prurit, scădere în greutate și malabsorbție. Testele de laborator pun în evidență colestază (bilirubina conjugată, fosfataza alcalină crescute) alături de o afectare severă hepatocelulară. Episoadele colestatice durează săptămâni sau luni cu revenire completă a testelor biologice. Examenul histologic al ficatului evidențiază colestază neinflamatorie, fără semne de fibroză. Se pare că boala se transmite după paternul recesiv și ea nu are un tratament specific. Nu există indicație pentru transplant hepatic, în caz de colestază intrahepatică benignă recurentă, deoarece boala nu este progresivă. În cursul episoadelor colestatice, se poate obține o ameliorare a pruritului printr-un drenaj endoscopic temporar.

Icterele cu predominanța bilirubinei directe, dobândite. Acestea pot fi clasificate în funcție de fiziopatologie și aspectele histologice în ictere obstructive (colestază extrahepatică), colestază intrahepatică și ictere prin leziuni hepatocelulare.

b.a1. Ictere prin obstrucție biliară (colestază extrahepatică). În acest caz există o creștere atât a bilirubinei conjugate cât și a celei neconjugate, dar raportul este în favoarea celei conjugate. În icterul obstructiv datorită imposibilității eliminării bilirubinei conjugate, aceasta ajunge din nou în sânge prin intermediul unui grup de proteine (MRP2 – multidrug resistence protein2) și cu consum energetic. Dacă obstrucția biliară este de lungă durată, bilirubina conjugată care stagnează la nivelul hepatocitului poate să sufere un proces invers de glucuronare cu formare de bilirubină neconjugată, care difuzează transmembranar sau este transportată activ în plasmă. Aceasta explică de ce în cazul unui icter obstructiv prelungit vom avea un moment în care bilirubina directă are tendința la scădere iar cea indirectă la creștere.

Icterul obstructiv se caracterizează prin: hiperbilirubinemie cu predominanța bilirubinei conjugate, fosfataza alcalină crescută, 5-nucleotidaza crescută. Urina acestor bolnavi este hipercroma, iar scaunul este decolorat (acolic). Icterul este însoțit de prurit.

Cauzele principale ale obstrucției sunt: colelitiaza, tumori intriseci sau extrinseci ale căilor biliare (colangiocarcinoame), colangită sclerozantă primitivă, infecții parazitare (ascaris lumbricoides sau fasciola hepatica), disfuncții ale sfincterului

Oddi, stenoze ale căilor biliare după tehnici invazive de investigație, histitocitoză X sau colangiopatia din SIDA datorată citomegalovirusurilor, cryptosporidium. La acestea se adaugă cauze extrinseci de obstrucție a căilor biliare: pancreatite acute si cronice, cancerul pancreatic, adenopatiile portale (metastaze și tuberculoză), carcinom periampular, diverticul periampular, sindrom Mirizzi.

Pentru elucidarea cauzelor care au determinat apariția unui icter obstructiv se folosesc o serie de tehnici noninvazive sau chiar invazive. În urma unui diagnostic etiologic corect, se va aplica tratamentul corespunzător, care poate fi atât medical (ex. parazitoze) cât și chirurgical.

b.a2. Icter prin obstrucție intrahepatică (colestază intrahepatică)

Există o serie de afecțiuni care pot determina icter însoțit de creșterea fosfatazei alcaline și a transaminazelor, dar în care căile biliare sunt normale. Principalele cauze sunt:

- *Hepatitele acute virale* – pot prezenta forme colestatice de icter, însoțit cu prurit marcat. În aceste cazuri leziunea hepatocitară produsă de virus produce o alterare globală a metabolismului bilirubinei, cel mai frecvent la nivelul excreției pigmentului. În unele cazuri este foarte dificil a se face deosebirea clinică cu alte forme de colestază.
- *Hepatita alcoolică* trebuie avută în vedere la un pacient etanolic cronic care dezvoltă icter înstoțit de febră și leucocitoză la care se adaugă o creștere a transaminazelor (AST, ALT) de cel puțin 2ori valorea normală dar situându-se în general sub 500UI/L.
- *Steatoza hepatică nonalcoolică* este similară cu hepatita alcoolică din punct de vedere al colestazei și a modificărilor histologice hepatice, dar ea apare secundar altor afecțiuni, nelegate de consumul de alcool (ex. diabet zaharat, obezitate, rezecție gastrică sau de intestin subțire, medicamente).
- *Ciroza biliară primitivă* afecțiune caracterizată prin sindrom colestatic asociat cu semne de afectare hepatică.
- *Colestaza medicamentoasă sau toxică* poate apare în cursul unor tratamente medicamentoase, fiind fie legate de doză ca în cazul utilizării unor steroizi (ex.: metil testosteron sau etinil estradiol), fie considerată ca reacție alergică sau de tip idiosincrazic (ex.: la clorpromazină sau halotan). S-au mai citat reacții de tip colestatic la antitiroidienele de sinteză sau antibioticele (ex eritromicina), la hipoglicemiante orale (ex.: clorpropamida). Colestaza intrahepatică a fost citată și în cazul utilizării unor plante din medicina naturistă (ex.: ceai jamaican) sau după ingestia de apă ce conține arsenic.
- *Stările septice* sunt adesea însoțite de colestază. Hipotensiunea arterială, medicamentele și endotoxinele bacteriene pot fi considerate factori responsabili pentru apariția icterului la acești pacienți. Pe de altă parte hiperbilirubinemia crește permeabilitatea mucoasei intestinale și favorizează dezvoltarea celulelor, formându-se un adevărat cerc vicios.
- *Neoplaziile* pot fi însoțite de colestază reversibilă (sindrom STAUFFER). Această colestază a fost descrisă mai frecvent în cancerul renal, în sindroame limfoproliferative, cancerele genitale sau de prostată.

- *Nutriția parenterală totală* se acompaniază frecvent de: steatoză, lipidoză, și colestază după cel puțin 2-3 săptămâni de terapie. Colestaza este favorizată de bolile preexistente hepatice, medicamentele hepatotoxice și nutriția parenterală. Acesta din urmă favorizează dezvoltarea germenilor care la rândul lor prin endotoxine modifică permeabilitatea membranei intestinale și induc colestaza.
- *Alți factori* care contribuie la colestază sunt: sludge biliar care apare la toți pacienții după 6 săptămâni de nutriție și unii factori hepatotoxici cum ar fi produși de degradare ai triptofanului.
- *Icterul postoperator* apare mai ales dupa operații laborioase, fiind favorizat de mai mulți factori. Creșterea productiei de bilirubină se poate datora transfuziilor de sange, resorbției hematoamelor și hemolizei în cadrul chirurghiei cardiace. Mai pot contribui la apariția icterului: sepsisul, nutriția parenterală, unele medicamente hepatotoxice, hipoxia si hipotensiunea arterială postoperatorie și chiar o hepatită acută virală. O insuficiență renală concomitentă accentuează hiperbilirubinemia. În cazul icterului postoperator se constată – hiperbilirubinemie conjugată apărută la 1-10zile postoperator, fosfataza alcalina și 5 nucleotidaza crescute, transaminaze crescute, activitate protrombinică scăzută. În general icterul postoperator se rezolvă spontan.
- *Icterul după transplantul de organe* apare la receptor în special în cazul transplantului de maduvă sau ficat. Factorii care favorizează sunt: nutriția parenterală, medicamentele hepatotoxice incluzând si imunosupresoarele, susceptibilitatea crescută la infecții. În unele cazuri chimio și radioterapia pretransplant pot duce la apariția unei boli venoocluzive hepatice cu colestaza și insuficiența hepatică. Trebuie menționat ca uneori colestaza poate fi singurul indicator al rejetului acut de organ.
- *Icterul recurent de sarcină* poate surveni în trimestrul 3 de sarcină sau chiar mai devreme și se însoțește de colestază si naștere prematură. Gravidele au icter însoțit de prurit și hiperbilirubinemie ușoară (sub 6mg%). Se pot constata și creșteri ale fosfatazei alcaline (se pare că originea acesteia este placentară și nu hepatocitară). Biopsia hepatică arată colestază, fără alte modificări. Colestaza hepatică se remite dupa naștere în 7-14zile.
- *Leucemia cu celule „păroase” (sickle cell disease)*: icterul acestor pacienți se datorează combinării dintre o hemoliză cronică și o disfuncție hepatică ușoară, fiind atât bilirubina directă cât si cea indirectă crescute. În cazuri severe poate apare colestază intrahepatică.
- *Boli infiltrative hepatice* cum sunt amiloidoza, sarcoidoza, tuberculoza, sau limfoamele pot evolua cu colestază intrahepatică.

b.a3. Ictere prin disfuncție hepatocelulară. În acest caz este vorba de o disfuncție hepatocitară cu eliberarea în plasmă a unor componente celulare proteice și anume: aspartatamino transferaza (AST), alaninamino transferază (ALT) si glutation S transferaza (GST). Acestea se asociază cu cresterea bilirubinei conjugate și neconjugate și a sărurilor biliare. Modificările probelor biologice sunt dinamice, ele evoluând o data cu progresia bolii hepatice spre ciroză sau insuficiență hepatică. La ele se adaugă și alterări ale sintezei proteice hepatocitare (hipoalbuminemie, timp de protrombină prelungit) și afectarea funcției excretorii hepatice.

Diagnosticul diferenţial al formelor de hiperbilirubinemie neconjugată moştenite

	Sindrom Crigler-Najjar tip I	Sindrom Crigler-Najjar tip II	Sindrom Gilbert
Histologie hepatică	Normal	Normal	Normal
Nivelul bilirubinei serice	20-50mg/dl	< 20 mg/dl	< 3 mg/dl
Funcţia de sinteză hepatică	Normal	Normal	Normal
Retenţie de BSP	Normal	Normal	Poate fi crescută
Caracteristicile bilei	Aspect pal, conţine cantităţi mici de bilirubină neconjugată	Conţine cantităţi crescute de bilirubină monoglucuronid	Conţine cantităţi crescute de bilirubină monoglucuronid
Activitatea bilirubin-UPD-glucuroniltransferazei	Absentă	Scădere marcată	Scăzută
Efectul administrării de fenobarbital pe bilirubina serică	Fără efect	Scăderea bilirubinei serice	Scăderea bilirubinei serice
Mod de transmitere	Autosomal recesivă	Autosomal recesivă	Autosomal recesivă
Prevalenţa	Rară	Rară	Relativ comună
Prognostic	Defavorabil fără tratament	Benignă, ocazional manifestare severă	Benignă

Clasificarea icterelor

Hiperbilirubinemie predominant neconjugată				
Mecanism	Hiperproducţie	Deficit de captare	Deficit de conjugare	
			Moştenită	Dobândită
	• Hemoliză • Extravazare sangvină	• Medicamente • Sindrom Gilbert • Şunt porto-sistemic	• Icter neonatal • Sindrom Lucy-Driscoll • Boala Willson • Hipertiroidism • Hepatita cronică persistentă	• Sindrom Crigler Najjar I • Sindrom Crigler Najjar II • Sindrom Gilbert
Hiperbilirubinemie predominant conjugată				
	Deficit de excreţie	Obstrucţie biliară	Colestază intrahepatică	Leziuni hepatocitare
	• Sindrom Dabin-Jonson • Sindrom Rotor	• Litiază • Neoplazii • Altele: parazitoze • Pancreatite	• Hepatite acute virale • Medicamente (Steroizi, clorpromazină, arsenic) • Hepatita alcoolică şi nonalcoolică • Sepsis • Nutriţie parenterală • Icter postoperator • Transplant de organe	• Acute • Cronice

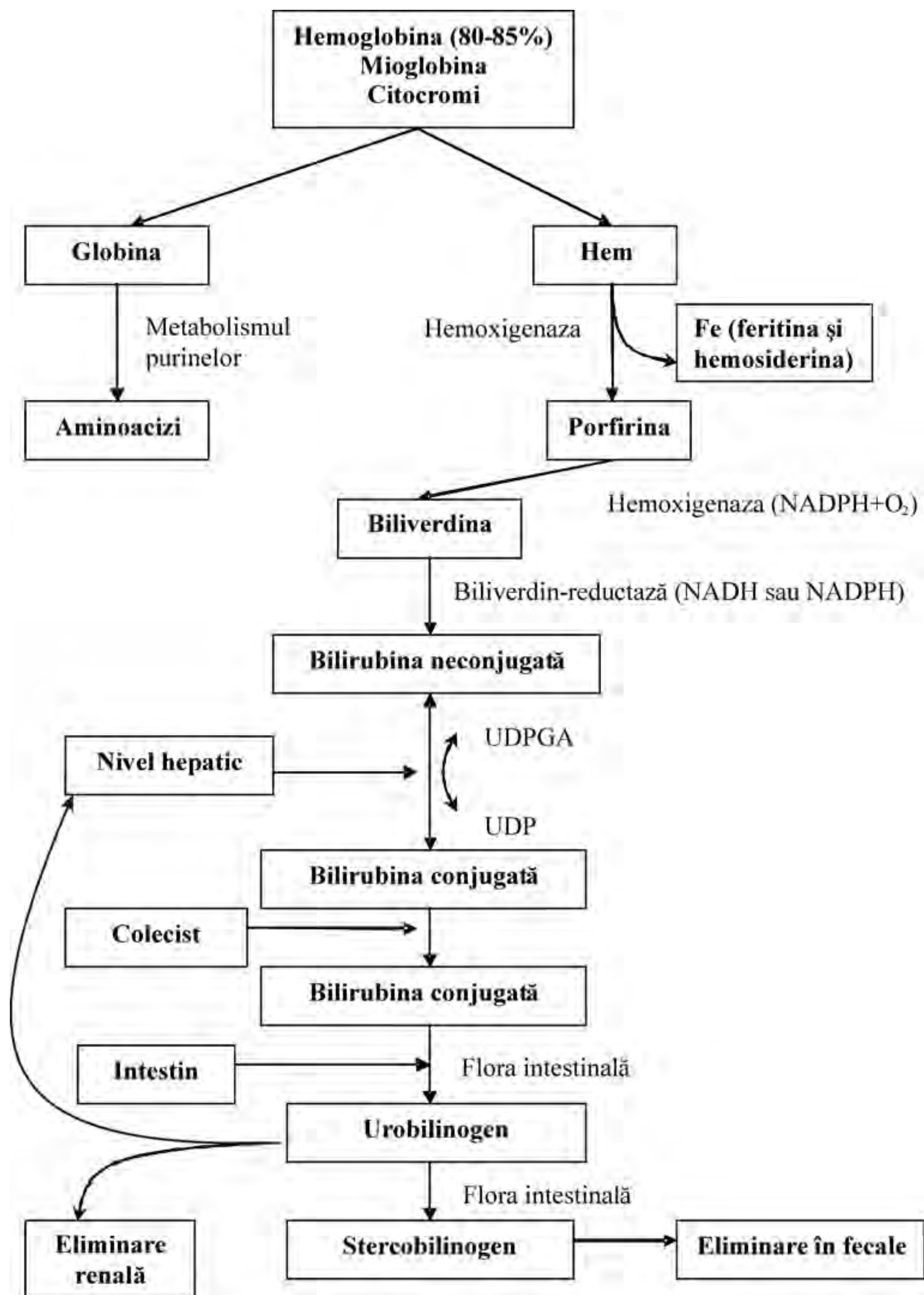


Figura 1. Metabolismul bilirubinei

adaptate după UPTODATE 2007

Bibliografie selectivă

Barett P.V., *Hyperbilirubinemia of fasting*, JAMA 1971; 217:1349.

Berk P.D., Howe R.B., Boomer J.R., Berlin N.I., *Studies of bilirubin Kinetics in normal adults*, J. Clin Invest 1969; 48:2176.

Buligescu L., *Icterele pooperatorii. Bolile ficatului cailor biliare si pancreasului vol II*. Ed. Medicală 1981 p. 1183-1189.

Namita Roy Chowdhury, Jayanta Roy Chowdhury. Crigler Najjar syndrome Uptodate 2008.

Namita Roy Chowdhury, Jayanta Roy Chowdhury, *Diagnostic approach to the patient with jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia*, Uptodate 2008.

Oancea R., Zaharia R.O., Sindromul icteric. *Medicină internă – bolile digestive hepatice și pancreatice*, Ed. Medicală 1999 p. 639-663.

Saini S., *Imaging of the hepatobiliary tract*, N Engl J Med 1997; 336:1889.

Steinberg M., O. Bouche', *Ictere a bilirubine conjugue'e de l'adulte.He'pato gastro-ente'rologie en 34 questions*, Impact internat 1999 p. 103-113.

CAPITOLUL XV

LITIAZA BILIARĂ

Conf. Dr Daniela Bartoș

Definiție

Litiaza este definită prin prezența calculilor la nivelul vezicii biliare și/sau căilor biliare intra- sau extrahepatice. Litiaza biliară este o afecțiune larg răspândită, fiind totodată una dintre cel e mai costisitoare afecțiuni digestive.

Date epidemiologice

Boala este cunoscută încă din antichitate, primele descrieri ale ei fiind făcute în anul 400 î.e.n. Datele referitoare la patogenia bolii s-au îmbogățit substanțial după introducerea ecografiei ca metodă de screening.

Litiaza biliară reprezintă o cauza importantă de morbiditate în SUA, în Europa de vest, și țările Americii latine mai ales în Chile și Mexic. Incidența bolii este mai redusă în China, Japonia și India. Un studiu efectuat în Europa (MICOL) asupra 33 000 de subiecți cu vârste între 30 și 69 ani a arătat o incidență de peste 18,8% la femei și de 9,5% la bărbați.

Pentru Romania datele statistice arată o prevaleță a litiazei biliare de 8,4% pentru femei și 5% pentru bărbați.

Factorii de risc ai litiazei biliare

- **Vârstă.** Constituie un factor de risc major. Litiaza biliară este extrem de rară la copil; atunci când aceștia nu suferă o afecțiune congenitală. Vârsta de 40 de ani pare să fie cea cu incidența cea mai crescută a bolii. Aceasta s-ar putea datora unei condiții care ar favoriza staza veziculară (scăderea ingestiei alimentare, hipomobilitatea diafragmului datorită obezității, hipercolesterolemiei, etc.)
- **Sexul.** La toate grupele de vârstă se observă o incidență mai mare a litiazei veziculare la femei comparative cu bărbații. Aceasta s-ar datora în principal acțiunii pe care o exercită hormonii steroizi sexuali (diminuă nivelul acizilor biliari și crește sinteza hepatică de colesterol).

- **Sarcina.** Constituie un factor major în formarea calculilor biliari de colesterol. Riscul de apariție a litiazei biliare este direct proporțional cu numărul de sarcini (crește de la 1,3% la unipare la 12,2% multipare). Hormonii, respectiv estrogenii și progesteronul acționează sinergic în condiționarea apariției condițiilor de formare a litiazei biliare. (Estrogenul crește secreția de colesterol; progesteronul scade secreția de acizi biliari și diminuă golirea vezicii biliare). Modificările apărute în cursul sarcinii dispar la aproximativ 2 luni după naștere.
- **Contraceptivele orale si terapia estrogenică de substituție**, constituie un alți factori de risc pentru litiaza biliară. Atât femeile postmenopauză cât și bărbații care au primit tratament estrogenic au făcut mai frecvent litiază biliară. La femeile care au primit contraceptive, studiile clinice au arăta că riscul de a face litiază este mai mare în primii 10 ani ca și la cele care au avut ca medicație doze mari de estrogeni.
- **Factori genetici.** Modificare conținutului în colesterol a bilei la anumite populații explică incidența crescută a litiazei biliare. Acest lucru s-a constatat la unele triburi de indieni Pima, la care incidența bolii ajunge la 75% după vârsta de 25 de ani.
- **Obezitatea.** Are ca element favorizant creșterea sintezei și a secreției de colesterol. Riscul de apariție a litiazei biliare este mai mare pentru femei mai ales dacă acestea au obezitate morbidă.
- **Scăderea rapidă în greutate.** Se pare ca în cursul dietelor hipocalorice se produce o modificare în compoziția bilei: crește conținutul biliar în mucină și concentrația de calciu. Aceasta modificare favorizează nucleerea calciului. Riscul apariției litiazei scade dacă se face profilaxia cu acid ursodeoxicolic.
- **Diabetul zaharat** pare să fie asociat cu o frecvență crescută a litiazei biliare. Aceasta s-ar datora fie hipertrigliceridemiei, fie neuropatiei diabetice răspunzătoare de hipomobilitatea și staza veziculară.
- **Lipidele sangvine** nu au un rol precis în producerea litiazei biliare. Trigliceridele crescute și apolipoproteina e4 pare a fi cel mai des asociate cu litiaza biliară. Nu există nici o dovadă care să ateste legătura între nivelul crescut de colesterol și litiază.
- **Ciroza** este un factor major pentru litiaza biliară. Prevalența litiazei biliare în cazul bolnavilor cu ciroză biliară este de 29,5%. Riscul de boală este mai mare la cei cu ciroză clasa B sau C Child. Acest lucru pare să fie determinat de: sinteza și transportul bilei și bilirubinei neconjugate; nivelul crescut de estrogeni și disfuncția contracției veziculei biliare.
- **Staza biliară** reprezintă un factor major de risc pentru apariția litiazei biliare. Principalele condiții în care se produce staza biliară sunt: leziunile măduvei spinării, postul prelungit și nutriție total parenterală. Tratamentele prelungite cu analogi de somatostatină (octreotide) sau somatostatinoamele prin reducerea eliberarii de colecistochinina duc la staza biliară prelungită și implicit la litiază biliară.

- **Medicamente.** În afara tratamentului cu estrogeni, contraceptive orale, octreotide, recunoscute a favoriza litiaza biliară sunt și cele cu clofibrati (reduce secreția de acizi biliari și favorizează formarea unei bile suprasaturate în colestrol) și ceftriaxone (formează cu calciu complexe care precipită biliar).
- **Sedentarismul** favorizează apariția litiazei biliare. Acest lucru este mai evident pentru femei.
- **Boala Crohn.** Litiaza biliară este de 2 ori mai frecventă la cei cu boala Crohn comparativ cu populația generală. Aceasta s-ar datora modificărilor care apar în ciclul enterohepatic al bilirubinei.

Factori de protecție

S-a dovedit ca există o serie de factori nutriționali care au rol protectiv față de litiaza biliară.

- **Acidul ascorbic.** Observația prin care deficitul de acid ascorbic este asociat frecvent cu litiaza biliară a adus în centrul atenției rolul pe care acesta l-ar avea în catabolismul colesterolului. Prin acest mecanism acidul ascorbic contribuie la prevenirea formării litiazei biliare.
- **Cafeaua.** Consumarea moderată de cafea (2-3 cești/zi) are un risc mai mic de a face litiază biliară. Mecanismul prin care aceasta intervine nu este bine cunoscut.
- **Dieta.** Consumul de proteine vegetale reduce riscul de apariție a litiazei biliare cu aproximativ 20%. Consumul de grăsimi poli și mononesaturate inhibă formarea litiazei la animale. Creșterea ponderii acestor alimente cu o dietă echilibrată energetic, reduce riscul litiazei mai ales la bărbați.

Fiziologia producției biliare

Bila hepatică este un fluid izotonic, cu o compoziție în electroliți asemănătoare cu a plasmei. Bila aflată în vezica biliară are o compoziție în electroliți mai mare comparativ cu bila hepatică, datorită procesului de reabsorbție a apei.

Producția zilnică de bilă este de 500-600ml. O parte din substanțele care există în compoziția bilei sunt excretate sau sintetizate de-novo de către hepatocit.

Bila este formata din:

1. **Acizi biliari:** ei sunt acizi biliari **primari**: acidul colic și acidul chemodoxicolic care sunt sintetizați în ficat din colesterol, apoi sunt conjugați cu glicină sau taurină și excretați în bilă. Aceștia ajung la nivelul colonului unde sub acțiunea bacteriilor intestinale se transformă în acizi biliari **secundari**: acidul deoxicolic și acidul litocolic. Acizii biliari secundari au ciclu entero-hepatic. Ei reprezintă circa 80% din compoziția bilei.
2. **Colesterolul biliar:** aflat sub formă neesterificată, reprezintă circa 4% din compoziția bilei. Concentrația de colesterol depinde de rata de secreție a acizilor biliari și nu de nivelul colesterolului plasmatic. Colesterolul e solubilizat de sărurile biliare.

3. **Fosfolipide biliare:** sunt reprezentate de: lecitina, izolecitina și fosfatidil-etanolamina. Ele sunt insolubile în apă și nu au circulație entero-hepatică. Nivelul secreției de fosfolipide biliare este dependent de cea a acizilor biliari.
4. **Micelii:** sărurile biliare și acizii biliari aflați în concentrație mare formează agregate moleculare denumite micelii. Colesterolul este menținut în soluție prin formare de complexe macromoleculare denumite micelii. Solubilitatea lui depinde de concentrația de acizi biliari și lecitină. În mod natural nu există atâtea micelii încât să favorizeze precipitarea cristalelor de colesterol în bilă.
5. **Alți constituienți:** proteine, bilirubina conjugată, medicamente, diverși metaboliți (hormonali, medicamentoși).

Mecanismul litogenezei

Formarea calculilor biliari necesită numite condiții litogene, care decurg dintr-un dezechilibru al constituienților normali ai bilei. Procesul formarii oricărui calcul evoluează în mai multe etape:

A) Formarea unei bile litogene: constituie un element principal și constă dintr-un deficit de solubilitate a colesterolului biliar. Condițiile pentru precipitarea colesterolului sunt reprezentate de modificarea raportului dintre constituienții normali ai bilei: fie a celui dintre acizi biliari/colestrol (Normal < 10), fie a raportului lecitina/colesterol (Normal < 3).
Bila litogenă poate avea concentrații diferite ale constituienților normali:
- colesterol crescut, cu acizi biliari și lecitină în concentraie normală;
- colesterol normal cu acizi biliari scazuți și lecitină normală;
- colesterol și acizi biliari în cantități normale dar cu lecitină scazută;
- indiferent de tipul de bilă litogenă care se produce efectul este același și anume o suparasaturare în colesterol care precipită.

B) Nucleerea calculilor. Cristalele de colesterol vor precipita. Precipitarea este facilitată și de prezența unor elemente favorizante: carbonat de calciu, celule epiteliale descuamate, pigmenti biliari. Procesul de nucleere a calculilor mai este favorizat și de glicoproteine precum și de mucine din bila veziculară. Elementele care se opun nucleerii calculilor sunt: lecitina și apolipoproteinele A I și A II.

C) Creșterea în dimensiune a calculilor este dependentă de hipersecreția de mucus și de staza veziculară, asociate concentrării intraveziculare a bilei. „Noroiul biliar” considerat precursor al litiazei este compus din colesterol, bilirubinat de calciu, mucină și fragmente de mucus. Anomalii de motilitate ale veziculei biliare, care favorizează staza biliară ajuta la procesul de producere a litiazei biliare.

Clasificarea litiazei biliare

Calculii biliari au fost clasificați în funcție de culoare: albă, neagră și maron (1982 – National Institutes of Health)

O altă clasificare are la bază compoziția chimică a calculilor, care se împarte în: calculi colesterolici, pigmentari și micști.

Calculii colesterolici sunt unici sau multipi, având dimensiuni între 1mm și 4-5cm. Forma lor este rotund-ovalară și au o culoare galben-verzuie. Sunt formați în proporție de 50-70% din cristale de monohidrat de colesterol dispuși pe o matice de glicoproteine. Sunt radiotransparenți.

Calculii pigmentari au o concentrație ridicată de bilirubinat de calciu și se subclasifică în negrii și maron.

Litiaza pigmentară neagră. Au o consistență dură, fiind formați din bilirubinat de calciu 70% saruri de calciu tip fosfați sau carbonați. Culoarea neagră este dată de un pigment de tip melanic de mastocitele din peretele vezicii biliare. Sunt radioopaci.

Litiaza pigmentară maron. Calculii sunt formai din bilirubinat de calciu și săpunuri de calciu (palmitat, stearat). Au o consistență moale și apar cel mai adesea favorizați de procese infectioase asociate stazei biliare.

Calculi micști. Reprezintă 80% din totalitatea litiazelor biliare. Ei sunt totdeauna multipli, au o culoare galbenă și consistență moale. Sunt constituiți din colesterol, bilirubina, carbonat de calciu și sunt radioopaci.

Taboul clinic

Circa 2/3 din pacintii cu litiază biliară sunt asimptomatici. Dacă ne referim la pacienții cu litiază biliară acestia pot fii grupati în modul urmator:

- categoria I: pacienți cu litiază dovedită dar asimptomatici;
- categoria II: pacienți cu suferință tipic biliară și cu litiază dovedită;
- categoria III: pacienți cu simptome atipice și litiază biliară dovedită;
- categoria IV: pacienți cu simptome tipice dar fără litiază;

În general prima manifestare clinică a litiazei biliare o reprezinta colica biliară. Mai rar prima manifestare poate fii generată de o complicatie: colecistita acută, pancreatita biliară, litiaza coledociană, etc.

Colica biliară – apare cel mai frecvent în urma contractiei vezicii biliare ca urmare a unui stimul hormonal sau umoral indus de obstrucția canalului cistic produsă prin migrarea unui calcul la care se adaugă fenomene inflamatorii locale. Ca urmare se produce o creștere a presiunii intramurale la nivelul vezicii biliare, care are drept expresie clinică durerea.

Durerea debutează cel mai adesea în epigastru sau în hipocondru drept, crește rapid în intensitate și se menține în platou pe toată durata colicii. Durerea iradiază în spate, la baza omoplatului drept și în umarul drept și durează între 30 minute și 3-4 ore.

Durerea din colica biliară survine cel mai adesea după consumul unor alimente colecistochinetice, la un interval variabil de 1-2 ore. Ea se însoțește adesea de transpirații abundente, greață și vărsături. Colica biliară este mai frecventă noaptea, datorită posibilității migrării cu ușurință a calculului în canalul cistic în pozitie orizontală.

În cursul colicii biliare bolnavul este linistit căutând să își găsească o poziție care să nu-i accentueze durerea. El evită mișcările bruște și respirația profundă care-i exacerbează suferința.

Colica biliară sfârșește cel mai adesea brusc după 4-6 ore sau după administrarea de antispastice.

Examenul clinic efectuat în timpul colicii biliare poate arăta o hiperestezie cutanată abdominală cu contractură musculară antalgică la nivelul hipocondrului drept. Manevra Murphy este pozitivă. Între crizele dureroase examenul clinic al pacientului este normal. Prelungirea fenomenelor dureroase peste 6 ore sau apariția febrei, a frisoanelor, a icterului sau a scaunelor decolorate precum și iradierea durerii spre hipocondrul stâng, marchează debutul unor complicații ale litiazei biliare.

Diagnostic

Litiaza biliară necomplicată poate fii suspectată în conditiile apariției unei colici biliare tipice. Pentru confirmarea diagnosticului sunt necesare o serie de explorări:

A) **Probe de laborator.** Teste funcționale hepatice: AST, ALT, bilirubina totală, fosfataza alcalină – sunt normale în lipsa unei complicații.
- Hemograma – numarul de leucocite normal sau ușor crescut;
- Examen de urină fără modificări dacă nu există o obstrucție biliară cu icter secundar.

B) **Ultrasonografie.** Metodă neinvazivă, ieftină, relativ usor accesibilă, considerată a fi cea mai eficientă în aprecierea diagnosticului de litiază biliară. (acuratețea diagnostică de 95-98%). Ecografia se efectuează unui pacient care nu a consumat alimente cel puțin 8 ore (calculii se văd mai bine dacă vezica biliară este dilatată). Calculii biliari sunt hiperecogeni, au diametru variabil, sunt unici sau multipli și au con posterior de umbră. Calculii a căror dimensiune este de numai 2-3 mm se identifică cu ușurință, în timp ce cei a căror dimensiune este mai mică dau o zonă de hiperecogenitate fără con de umbră. Ecografia este deosebit de utilă mai ales în cazul litiazei coledociene. Dacă metoda este completată cu endoecografie, certitudinea diagnosticului crește. Ecografic se poate face și diferențierea între calculii biliari și polipoza veziculară (calculii sunt mobili, modificându-și poziția odată cu mobilizarea pacientului), precum și între o litiază biliară necomplicată și colecistia acută litiazică (perete colecistic îngroșat, lichid pericolecistic).

C) **Radiografie abdominală simplă**. Are o utilitate diagnostică limitată deoarece doar 10% din calculii biliari au suficient calciu în compoziția lor pentru a fi radioopaci.

D) **Colecistografie orală**. Utilizată altădată frecvent pentru diagnosticul litiazei biliare și pentru evidențierea funcționalității veziculare, actualmente rar folosită datorită specificității și sensibilității reduse în comparație cu ultrasonografia. Ea se mai folosește ocazional la pacienții la care ecografia nu dă date concludente (obezi) sau la cei la care este necesar să se precizeze numărul de calculi și poziția lor ca raspuns la terapia cu acid urodoxicolic. Se folosește o substanță de contrast iodată, care se absoarbe din intesin, trece prin ficat și se secretă biliar. Calculii apar ca defect de umplere, lacune în substanța de contrast. Pot apare și rezultate fals negative la bolnavii cu sindroame de malabsorție, la cei cu insuficiență hepatică (hepatite, ciroză) sau în caz de obstrucție biliară extrahepatică.

E) **Tomografia computerizată**. Sensibilitatea metodei este redusă, deoarece mulți dintre calculi sunt izodenși comparativ cu bila și nu pot fi decelați în cursul examinarii. Examinarea tomografică oferă mai multe date pentru organele din jur.
F) **Scintigrafia biliară**. Nu aduce date suplimentare față de ultrasonografie. Se efectuează cu derivati marcați cu Tc99 și permite vizualizarea atat a colecistului cât și a căilor biliare. Se poate efectua chiar la pacienți cu bilirubină peste 10mg%. Cu toate acestea datele furnizate de metoda sunt inferioare celor ecografice.
G) **Rezonanța magnetică**. Metodă utilă de diagnostic, oferind date atat asupra vezicii biliare cât și a funcționalității ei. Metoda se folosește rar, datorită costurilor foarte ridicate.
H) **Colangiografia endoscopică retrogradă**. Presupune injectarea unei substanțe de contrast în coledoc printr-un cateter plasat sub control endoscopic în ampula Vater. Metoda este indicată în litiaza biliară coledociană. Fiind o metodă invazivă cu riscuri (pancreatita, sângerare, perforație) ea se folosește cu indicații foarte precise. Acuratețea diagnostică a metodei este de 90-95%.

Diagnostic diferențial

Litiaza biliară trebuie diferențiată de o multitudine de afecțiuni care pot avea în tabloul clinic dureri cu caracter paroxistic. Astfel este necesar să se facă diferențierea cu:

- Ulcerul gastro-duodenal, mai ales cel complicat cu perforație. Durerea în acest caz este localizată în epigastru, dar ea este precedată de episoade algice cu caracter sezonier care cedează la antiacide și antisecretoare. În acest caz endoscopia digestivă superioară va fi metoda capabilă să evidențieze leziunea ulceroasă.
- Pancreatita acută, durerea poate debuta tot epigastric dar cu iradiere spre hipocondru stâng. Creșterea amilazelor și lipazelor atât în sânge cat și în urină îndrumă diagnosticul spre pancreatită. Diagnosticul este confirmat prin ultrasonografie și tomografie computerizată.
- Apendicita acută, poate debuta cu durere epigastrică, durere care ulterior se localizează în fosa iliacă dreaptă. Hemoleucograma va avea leucocitoză iar ultrasonografia nu evidențiază calculi biliari.
- Colica renală dreaptă, durerea are localizare predominant în loja renală cu iradiere anterioară și inferioară spre organele genitale externe. Ea este însoțită de tulburări micționale: disurie polachiurie. Sumarul de urină este modificat iar ultrasonografia arată modificări la nivelul rinichiului drept (hidronefroză și dilatari ureterale).
- Infarctul miocardic acut inferior. Durerea poate avea localizare epigastrică dar ea iradiază retrosternal și se poate însoți de greață și vărsături. În acest caz, electrocardiograma arată modificări specifice de necroză miocardică, iar testele enzimatice sunt pozitive (troponina, CK-MB, AST).
- Afecțiuni pleuro-pulmonare drepte, pot debuta cu o durere localizată în hipocondrul drept sau la baza hemitoracelui drept. Radiografia pulmonară arată modificări sugestive pentru aceste afecțiuni.
- Alte afecțiuni care trebuie diferențiate de litiaza biliară sunt: hernia hiatală, achalazia, diverticuloza duodenală, colopatia funcțională.

Complicații și evoluție

Litiaza biliară are o evoluție greu previzibilă. Circa 50% de cazuri rămân asimptomatice toată viața. Alteori bolnavi cu litiază biliară pot avea colici biliare repetate sau evoluează spre complicații.

Cele mai frecvente complicații sunt:

A) **Colecistita acută.** Este cea mai frecventă complicație a litiazei biliare și este determinată de fixarea calculului migrat în ductul cistic, secundar cu distensia și inflamația veziculei biliare. Aproximativ 90% din cazurile de colecistită acută sunt secundare litiazei și se asociază cu suprainfecție bacteriană.
Durerea din colecistita acută este mai intensă, fiind similară cu cea din colica biliară. La aceasta se adaugă subfebrilitate și leucocitoză. Dacă febra este peste 38 grade se ridică suspiciunea de gangrenă colecistică. Circa 15% din bolnavi cu colecistită acută prezintă icter, chiar în absența coledocolitiazei. Apariția icterului este explicată prin existența edemului și a inflamației acute a canalului cistic. În unele cazuri colecistită acută se complică cu perforarea vezicii biliare urmată de apariția peritonitei biliare, care poate pune în pericol viața pacientului.
Ultrasonografia relevă modificări sugestive de colecistită acută: peretele vezicii biliare cu grosime peste 4mm, prezența lichidului perivezicular, manevra Murphy pozitivă.

B) **Colecistita cronică.** O colecistită acută poate evolua spre cronicizare. În acest caz se produce o îngroșare și fibrozare a veziculei biliare. Pacienții cu colecistită cronică prezintă la examenul ecografic o vezică biliară atrofică, mulată adesea pe calculi.

C) **Fistula biliară.** Apare cel mai adesea ca urmare a unei ulcerații produsă de calculii biliari, ceea ce va determina o comunicare între căile biliare și organele de vecinătate. Astfel pot apare fistule bilio-biliare sau fistule bilio-digestive.

D) **Ileus biliar.** Reprezintă o complicație rar întâlnită în cazul litiazei biliare având o incidență mai mică de 0,5%. Prezența litiazei biliare poate produce o inflamație pericolecistică care duce la aderențe între calea biliară și intestinul subțire. Ulterior apare necroza care duce la formarea unei fistule prin care calculul pătrunde în intestin. 50-70% din calculi ajung în ileon producând obstrucția acestuia, dacă dimensiunea calculului este mai mare de 2 cm. Bolnavii acuză în acest caz dureri epigastrice, vărsături, febră. Uneori simptomul dominant este hematemeza, datorata unei hemoragii la nivelul fistulei biliare. Examenul clinic arată un abdomen destins, cu zgomote intestinale exacerbate și semne de deshidratare. Radiografia abdominală simplă arată caz de ileu biliar: nivele hidroaerice ca semn de obstrucție intestinală, pneumobilie (prezența de aer în căile biliare), prezenta imaginilor sugestive de calculi. Modificări similare sunt furnizate și de examenul CT. Dacă fistula biliară s-a produs la nivelul duodenului sau a pilorului și poate produce obstrucție la acest nivel, concretizat prin apariția sindromului Bouvert. În acest caz diagnosticul se pune prin endoscopie gastrică.

E) Hidropsul vezicular. Apare în urma inclavării unui calcul în regiunea infundibulară a vezicii biliare cu blocarea concomitentă a drenajului biliar și distensia vezicii biliare. În lipsa infecției conținutul vezicular devine clar (hidrocolecist) sau se îmbogățește cu mucus (mucocel), iar pereții veziculei biliare se subțiază.

F) Sindromul Mirizzi este provocat de ostrucția canalului hepatic comun ca urmare a unei compresii extrinseci printr-un calcul inclavat în canalul cistic. Incidența acestei complicații este estimată a fi între 0,7 și 1,4%. Sindromului Mirzzi i s-a descris mai multe tipuri:

- **Tipul I** în care există un calcul inclavat în canalul cistic sau în regiunea gâtului veziculei biliare. (vezi fig. 1)
- **Tipul II** este caracterizat prin existența unei fistule bitio-biliare produse de un calcul aflat în canalul cistic la nivelul canalului hepatic comun. (vezi fig. 2)
- **Tipul III** în care există o stenoză de canal hepatic provocată de un calcul aflat la confluența canalului hepatic cu cistic
- **Tipul IV** caracterizat de stenoza canalului hepatic care apare ca o complicație a colecistitei în absența unui calclu inclavat în cistic sau în gâtul vezicii biliare.

Pacienții cu sindrom Mirizzi prezintă dureri în hipocondru drept, febră și icter. Probele de laborator arată în proporție de 90% o creștere a bilirubinei și a fosfatazei alcaline.

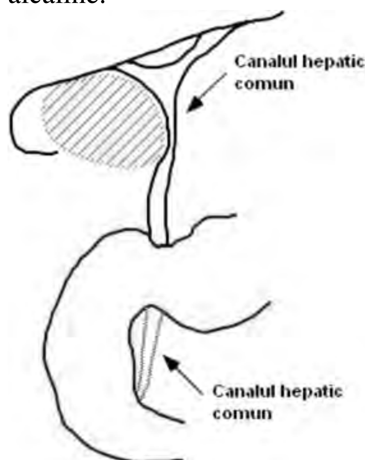


Figura 1.

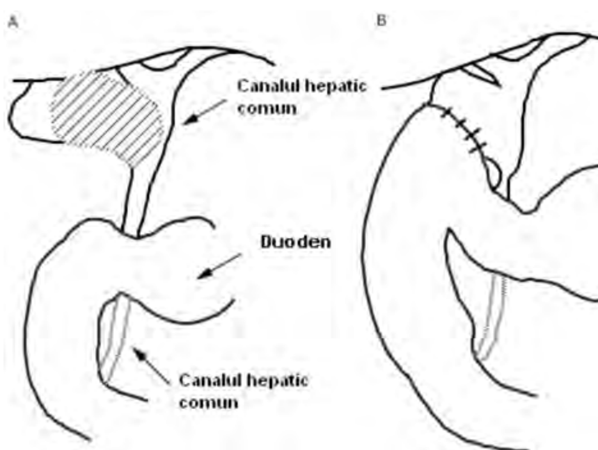


Figura 2 – A. Înainte de tratament. B – după aplicarea tratamentului chirurgical (colecistoduodenostomie)

Metodele de diagnostic utilizate sunt: ultrasonografia și examenul CT. Următoarele elemente sunt sugestive pentru sindromul Mirizzi: dilatarea cailor biliare; prezența unui calcul inclavat în gâtul veziculei biliare, o dilatare a canalului coledoc sub nivelul calculului. Un diagnostic mai precis se face prin colangiopancreatografie retrogradă (ERCP) care arată: obstrucția canalului hepatic comun, un calcul inclavat în gâtul veziculei biliare sau în canalul cistic, dimensiunea calcului și o eventuală fistulă bilio-biliară (substanța de contrast trece din canalul biliar dilatat în vezica biliară).

G) Colangita. Reprezintă o complicație severă a coledocolitiazei fiind datorată unei infecții a tractului biliar cu Eschiria Coli, Klebsiella, Pseudomonas sau Enterococus. Clasic bolnavul cu colangită prezintă triada Charcot: durere, icter și febră. În unele cazuri se asociază și hipotensiune arterială sau stare confuzională, ca semne ale unei stării septice severe. Probele biologie arată semne de colestază (bilirubină și fosfatază alcalină crescute), transaminaze crescute, leucocitoză și hemocultură pozitivă. Ecografia abdominală arată modificări similare cu cele din litiaza coledociană.

H) Pancreatita acută biliară. Apare ca urmare a blocării tranzitului temporar sau permanent a ampulei Vater de un calcul biliar. Se consideră că blocarea unui calcul în porțiunea distală a ductului biliar, determină o creștere a presiuni intraductale și o lezare a celulelor ductului pancreatic și a celulelor acinare. Clinic bolnavi acuză durere în etajul abdominal superior cu iradiere posterioară și spre hipocondrul stâng asociată cu creșterea amilazelor și lipazelor.

I) Hemobilia. Este o complicație rară dar de o severitate extremă. Se datorează erodării unui vas de sânge prin prezența unui calcul, cu pătrunderea bilei în torentul circulator.

J) Litiaza coledociană de migrare, poate complica o litiază biliară în procent de 10-15% din cazuri. În acest caz calculii pot fi unici sau multipli, având o formă rotundă sau alungită. Prezența calculilor în canalul coledoc poate fi asimptomatică, dar cel mai adesea aceștia produc fie o colangită fie o pancreatită acută biliară.

Tabloul clinic al litiazei coledociene este acela al unui icter colestatic. Icterul are în general o intensitate medie se însoțește de dureri abdominale cu caracter colicativ și de febră. Urina în acest caz este hipercromă iar scaunul este decolorat.

Probele biologice relevă hiperbilirubinemie conjugată și fosfatază alcalină crescută, alături de transaminaze și chiar amilaze serice crescute.

Ecografia abdominală este metoda cel mai des utilizată în diagnosticul litiazei coledociene, ea având o sensibilitate de peste 70%. O altă metodă utilizată atat în scop diagnostic cat și terapeutic este colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP).

Tratament

În abordarea terapeutică a litiazei biliare necomplicate există ca obiective principale și anume: controlul durerii din cursul colicii biliare și aplicarea unui tratament preventiv pentru a combate noi atacuri dureroase sau complicatii.

În timpul colicii biliare: bolnavul va avea o dieta hidrică (ceai, supă de zarzavat, apă plată). Se interzice fumatul și consumul de cafea deoarece pot induce spasm în regiunea infundibulocistică.

Tratamentul medicamentos vizează controlul durerii. Acesta va fi făcut cu meperidine administrată i.v. (este de preferat față de morfină deoarece nu influențează motilitatea sfincterului Oddi). O analgezie bună mai poate fi obținută cu antiinflamatorii nesteroidiene: Ketorol 30-60 mg sau ibuprofen 400mg. Vărsăturile pot fi combătute cu metoclopramid, emetiral.

Prevenirea unor noi colici sau a complicațiilor se face prin aplicarea tratamentului chirurgical, singurul care are efect curativ.

Colecistectomia este indicată atunci cand litiaza biliară este complicata cu oricare dintre cele mentionate anterior sau atunci când există calculi mici și numeroși care au posibilitatea de migrare prin canalul cistic. Se practică intervenția chirurgicală atunci când litiaza survine la un bolnav cu diabet zaharat, hepatită cronică, pancreatită cronică sau în condițiile în care se suprapune și o boală cardiacă ischemică (în acest ultim caz, litiaza biliară poate constitui o sursă iritativă pentru crizele anginoase). Colecistectomia este contraindicată în caz de infarct miocardic acut, ciroză hepatică, insuficiență de organ (cardiacă, renală, respiratorie). Colecistectomia se poate face prin procedeu clasic sau prin laparascopie. Procedura laparascopică poate fi urmată de incidente (litiaza de canal coledoc) și în acest caz este necesară conversia în colecistectomie clasică în procent de 10%.

Colecistectomia este în general bine suportată. Cu toate acestea la un procent de 10-15% din pacienți apare diaree postoperator. S-a semnalat și un risc mai crescut de cancer de colon după operație. În unele cazuri selecționate, nu poate fi aplicat tratamentul chirurgical. În prezent se folosesc 3 metode, izolate sau combinate pentru litiaza biliară care nu poate beneficia de cura chirurgicală. Este vorba despre: terapia cu acizi biliari, dizolvarea calculilor prin contact direct și litotriția extracorporală.

A. Terapia cu acizi biliari

Acționează prin inhibarea secretiei biliare de colesterol și depozitarea acestuia. Prin aceasta terapie se spera ca toti calculii formați din colesterol se vor dizolva. Pentru ca terapia să aibă succes sunt necesare anumite condiții: calculii să aibă dimensiuni mici (sub 1cm), simptomatologie redusă, vezica biliară să aibă o funcționalitate buna, iar calculii să fie cu conținut foarte crescut de colesterol. Se utilizeză: acid chemodeoxicolic (CHENODIOL) în doza de 15mg/kg/zi pe o perioadă de 12-24 luni. Dizolvarea calculilor se produce într-un procent de 12-14% după 2 ani de tratament.

Acid ursodeoxicolic (UDCA) în doza de 10mg/kg/zi are mai puține efecte secundare. Eficacitatea tratamenului este de circa 37%.

În unele studii la terapia cu acizi biliari s-au adaugat și statine (acestea reduc secreția biliară de colesterol). Rata de succes a terapiei nu a fost semnificativ mai ridicată.

B. Dizolvarea calculilor prin contact direct

Se practică doar în câteva centre din Europa și SUA. Se utilizează un solvent de colesterol – metilterț-butil-eter (MTBE) introdus într-un cateter transcistic în vezica biliară. Solventul poate dizolva calculii colesterolici în procent de 90-95%. Această metodă poate fi aplicată celor care au contraindicație la operație sau o refuză. Complicația metodei rezidă din toxicitatea solventului utilizat.

C. Litotriția extracorporeală

Reprezintă o opțiune terapeutică pentru un număr limitat de pacienți. Metoda poate fi indicată în cazul în care numărul calculilor este sub trei, iar pacientul este normoponderal având o vezică biliară cu funcționalitate normală. Litotriția este contraindicată

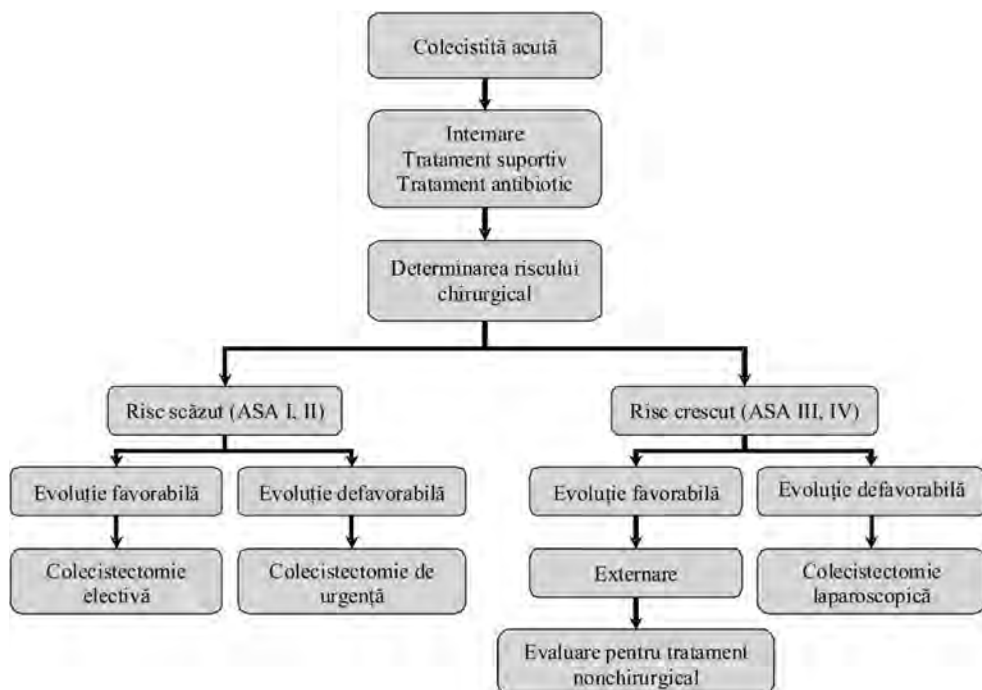


Figura 3 – Abordarea terapeutică a colecistitei acute

la pacienții cu tulburări de coagulare, la cei cu malformații veziculare la nivelul ficatului și în caz de complicații ale litiazei. Este de preferat ca litotriția să fie asociată tratamentului cu acizi biliari, deoarece există riscul ca fragmetele de calcul să obstrueze canalul cistic. În această idee tratamentul cu CHENODIOL sau UDCA se începe cu două săptămâni înainte de procedura de litotriție și se continuă încă trei luni.

În concluzie se poate afirma că terapia medicala, indiferent de metoda folosită s-a redus considerabil în ultimii ani, odată cu dezvoltarea chirurgiei laparoscopice. Ea se mai aplică la pacienții care au simptome ușoare și nu doresc operația sau la cei care condiția clinică generală contraindică intervenția chirurgicală.

Abordarea terapeutică a unui bolnav cu litiază biliară trebuie facută în funcție de încadrarea sa clinică:

- Pacient cu litiază biliară asimptomatic, trebuie doar supravegheat. Nu se recomandă colecistectomia profilactică. Pacientul va fi doar instruit asupra posibilității apariției unor simptome sau complicații.
- Pacient cu litiază biliară simptomatic, va fi sfătuit să facă colecistectomia, înainte de apariția complicațiilor. Statisticile arată că acești bolnavi dezvoltă complicații în procent de 70% la 2 ani, după apariția primelor simptome.
- Pacientul cu litiază biliară și simptome atipice. În acest caz trebuie făcut un diagnostic precis, excluzându-se alte cazuri de durere cum ar fi o suferință cardiacă sau boală ulceroasă. Se poate iniția o terapie cu acizi biliari (acid ursodeoxicolic) care ameliorează de regulă simptomatologia la un interval de 3 luni.

• Pacienți cu suferință biliară tipică dar fără litiază confirmată ecografic. Aceștia pot avea microlitiază sau sluge care nu se evidențiază ecografic. În acest caz diagnosticul trebuie să se bazeze și pe alte metode: ultrasonografie endoscopică și examenul microscopic al bilei. Sensibilitatea celor două metode combinate este de 92% în detectarea microlitiazei biliare. Colecistectomia este indicată doar dacă se evidențiază microlitiază. În acest caz suferința postoperatorie poate să fie chiar mai mare, aceasta datorându-se unor disfuncționalități la nivelul sfincterului Oddi.

Bibliografie selectivă

Boey J.H., Way L.W., *Acute cholangitis*, Ann Surg., 1980; 191:264.

Bronowicki J.P., *He'pato gastro-ente'rologie en 34 questions -Impact internat*, 1999, p. 291-307.

Buligescu L., Ribet A., *Bolile ficatului, căilor biliare și pancreasului*, Ed. Medicală, 1981 vol. 2, p. 1221-1268.

Haribhakti S.P., Awasthi S., Pradeep R. et al., *Carcinoma of the gallbladder: Atypical presentations and unusual associations*. Trop Gastroenterol., 1997; 18:32.

Lai E.C., Tam P.C., Paterson I.A., *Emergency surgery for acute cholangitis*, Ann Surg., 1990; 211:55.

Lakhtakia S., Gupta R., Tandan M. et al, *Mirizzi's syndrome: EUS appearance.* Gastrointest Endosc, 2006:63:322.

McSherry C.K., Fersenberg H., Virshup M., *The Mirizzi syndrome; Suggested classification and surgical treatment*. Surg Gastroenterol., 1982; 1:219.

Mishra Mc., Vashishtha S., Tandon R., *Biliobiliary fistula: Preoperative diagnosis and management implication. Surgery*, 1990; 108:835.

Sinanan M.N., *Acute cholangitis. Infect Dis Clin North Am*, 1992:6(3):571.

Stoica V., *Medicina internă - Boli digestive, hepatice și pancreatice*, Ed. Medicală, 1998 p. 1091-1131.

CAPITOLUL XVI

HEPATITELE ACUTE VIRALE

Dr. Andreea Hortopan

1. HEPATITA ACUTĂ VIRALĂ A

Este o infecție acută determinată de virusul hepatitic A (VHA).

Etiologie

Virusul hepatitic A face parte din familia Picornaviridae, genul Heparnavirus, fiind înrudit cu Enterovirusurile.

Este un virus ARN, fără înveliș, cu dimensiuni de 27-32 nm.

Căile de transmitere - fecal-orală, prin contact interpersonal sau ingestie de apă și alimente contaminate; mai rar s-au raportat cazuri de transmisie parenterală, prin ace de seringă contaminate.

Perioada de incubație este de 30-45 de zile (extreme 14-112 zile).

Patogeneză

Virusul ajunge la nivelul epiteliului intestinal, unde se replică la nivelul celulelor epiteliale de la nivelul intestinului subțire.Ulterior ajunge prin sânge la nivelul ficatului unde are loc o nouă replicare, intrahepatocitară. Este excretat din hepatocit în bilă, ajungând în materiile fecale la aproximativ o săptămână de la infectare. Excreția fecală de virus crește în următoarele 2-3 săptămâni, în tot acest timp contagiozitatea bolnavului fiind maximă.

Afectarea hepatică de către virus nu are un mecanism bine explicat. VHA are efect citopatic foarte redus. Mecanismul acceptat este de răspuns imunologic la antigenele virale exprimate pe hepatocite.

Tablou clinic

1. Perioada de incubație durează aproximativ o lună.Este timpul în care virusul trece prin fazele de replicare și se excretă în materiile fecale. Nu există încă manifestări clinice sau afectare hepatică detectabilă biochimic.

2. Perioada preicterică (2-7 zile), coincide cu debutul clinic. Formele de debut sunt variabile:

a) debut digestiv - cel mai frecvent manifestat prin anorexie, grețuri, vărsături, dureri epigastrice, balonări;
b) debut pseudogripal - febră (până la 38,5), cefalee, mialgii, artralgii;
c) debut pseudoreumatismal - artralgii simetrice, fără inflamație locală;
d) debut neuropsihiatric - agitație psihomotorie, insomnii, lipsa atenției, depresie, comă (în formele fulminante);
e) alte forme de debut - cutanat (erupții urticariene, scarlatiniforme, purpurice, etc.), pseudochirurgical (pretând la confuzii cu apendicita acută, colecistita, angiocolita, pancreatita).

3. Perioada de stare (icterică) apare icterul cutaneomucos, urini hipercrome, scaune acolice, hepatomegalie sensibilă, uneori splenomegalie. Manifestările clinice din perioada de debut se atenuează sau dispar.

4. Convalescența poate dura până la 6 luni, cu restitutio ad integrum. Infecția cu VHA nu se cronicizează și nu exista portaj cronic de virus.

Diagnostic

1. Diagnosticul de hepatită acută virală se suspectează în momentul decelării unui nivel crescut al ALT seric.
2. Diagnosticul etiologic de HAV cu VHA se stabilește prin depistarea în ser a anticorpilor anti-VHA tip IgM. Aceștia ating un titru maxim în perioada acută scăzând ulterior. Atestă o infecție acută sau recentă cu VHA. Pot persista peste 6 luni din momentul seroconversiei la aproximativ 25% din pacienți.
3. Anticorpii anti-VHA tip IgG detectează o infecție cu VHA în antecedente.

Evoluție, complicații

Complicațiile apar rar, la bolnavi cu hepatopatii cronice preexistente, care pot dezvolta forme fulminante. Acestea atrag atenția prin debutul cu simptome neurologice de alarmă (encefalopatie hepatică cu inversarea ritmului somn/veghe, asterixis, sindrom confuzional), asociate cu scăderea timpului de protrombină și a factorului V(scăderea acestuia din urmă la valori sub 30% se însoțește de o mortalitate în jur de 90%). **(B)**

Uneori pot apare recăderi, la aproximativ o lună de la debutul clinic al bolii.Altă complicație o constituie formele colestatice, în care icterul se prelungește 2-3 luni.

Tratament

Este patogenic și simptomatic; nu există tratament etiologic.

Profilaxie

Se impun măsurile uzuale de igienă (spălarea mâinilor, controlul surselor de apă potabilă).

Profilaxia activă constă în vaccinare. Vaccinurile actuale conțin VHA inactivat, conferind o protecție foarte bună împotriva infecției.

Vaccinarea se indică preventiv, la pacienții care călătoresc în zone endemice pentru VHA, și în cazul contactului cu un bolnav cu hepatită acută A (la maxim 2-3 saptămâni de la contact). De asemeni la bolnavii cu hepatopatii cronice B și C și la bolnavii transplantați, având în vedere riscul de forme fulminante în aceste cazuri.

Vaccinurile folosite în prezent imunizează fie numai împotriva VHA (Havrix-GlaxoSmithKline, Vaqta-Merck), sau împotriva VHA și VHB (Twinrix-GlaxoSmithKline).

2. HEPATITA ACUTĂ VIRALĂ B (VHB)

Etiologie

VHB aparține familiei Hepadnaviridae. Conține atât ADN cât și ARN.

Particula virală completă (particula Dane) are un centru („core”) care conține ADN și ADN polimeraza, și este produs în nucleii hepatocitelor infectate și un înveliș care este adăugat la „core” în citoplasma hepatocitului. Din motive necunoscute, învelișul este produs în exces. Învelișul cuprinde antigenul de suprafața - Ag HBs. Pe înveliș există un receptor pentru albumina serică care intervine în faza de penetrare a virusului în hepatocit. Antigenul HBs nu este infecțios.

Nucleocapsida conține un antigen core (AgHBc – există numai în nucleii celulelor infectate, nu și în ser) asociat cu un alt antigen (Ag HBe). Antigenul HBe se exprimă în ser când nucleocapsida se lizează. Prezența lui în ser este un martor al replicării virale și un criteriu de infecțiozitate. In nucleocapsidă există și activitate enzimatică prin intermediul AND polimerazei și timidinkinazei.

Virusul HB este uneori asociat, posibil prin mecanism autoimun, cu boli primar extrahepatice severe (poliarterita nodoasă, alte boli de țesut conjunctiv, glomerulonefrita membranoasă, crioglobulinemia mixtă esențială.

Variante și mutante virale

Apar datorită ratei mari de replicare a VHB, care poate genera erori de replicare.

Cea mai frecventă mutație este la nivelul pre-core, determinând lipsa formării Ag.HBe, care este absent în ser, dar cu AgHBs pozitiv, niveluri crescute ale ALT, Ac antiHBe pozitivi și niveluri crescute de AgHBc în ficat.

Căi de transmitere

VHB este un virus cu transmitere parenterală. Contaminarea are ca vehicul sânge, mucus vaginal, spermă, salivă, lacrimi. Virusul nu a fost detectat în urină, materii fecale sau transpirație.

Căile principale de transmitere sunt:

1. **Transmisia perinatală (verticală).** Mamele infectate cu VHB cu titru înalt, VHB-DNA sau AgHbe pozitive, transmit infecția la naștere în 70-90% din cazuri. Femeile infectate Ag.Hbe negative transmit infecția doar în 10-40 % din cazuri. Infecția apare în timpul nașterii sau imediat după naștere. Se pare că nu există infectare intrauterină. Chiar dacă infecția nu se produce la naștere,

circa 50-60% din copii născuți din mame AgHBs pozitive fac infecția cu VHB până la vârsta de 5 ani. Mecanismul acestei infecții nu este perinatal, nici sexual, este necunoscut. Deși AgHBs este detectat în laptele matern, transmisia pe această cale este improbabilă.

2. **Transmiterea orizontală-sexuală**. Este acreditată ca fiind cea mai importantă cale de achiziție a infecției cu VHB mai ales datorită purtătorilor asimptomatici (până la 30-40% din cazuri).
3. **Transfuzii de sânge** sau derivate de sânge (1% din cazuri), dializă (1%).
4. **Inoculare parenterală** la consumatori de droguri i.v, acupunctură, tatuaje, cabinete stomatogice.
5. **Soluții de continuitate** la nivelul pielii sau mucoaselor, obiecte de igienă personală utilizate în comun (lame de ras, periuțe de dinți).

Patogeneză

Multiplicarea virusului se face în nucleul celulelor infectate. ARN-polimeraza transcrie AND-VHB dublu catenar într-un ARN monocatenar care părăsește nucleul, intră în citoplasma hepatocitului unde este translatat, producând VHB polimeraza, proteine de miez și proteina **e**.

Tablou clinic

Manifestările clinice apar numai la aproximativ 30% din bolnavi.

Tabloul clinic poate fi împărțit in 4 stadii:

1. Incubația: 30-180 de zile.
2. Stadiul prodromal sau preicteric – apar manifestări nepecifice - febră, astenie, inapetență, grețuri, vărsături.
3. Stadiul icteric – caracterizat prin icter cu urini colurice și scaune acolice.
4. Convalescența.

Forme clinice

Există forme clinice anicterice, colestatice, fulminante, trenante, recidivante.

Diagnostic

1. Creșterea semnificativă a ALT, care orientează spre diagnosticul de hepatită acută.
2. Diagnosticul etiologic-se pune prin determinarea markerilor virali:
   - primul marker viral care apare este Ag HBs, care apare din stadiul preicteric, urmat de AgHBe (la 6-8 săptămâni de la infecție)
   - în stadiul icteric apar AcHBc-tip IgM (apar aproximativ în același timp cu Ag.HBe). Se determină și prezența AgHbe și/sau a Ac antiHBe, în cazul mutației pre-core.

Ulterior, dacă infecția evoluează spre vindecare, apar seroconversiile-AgHBs/Ac-antiHBs și AgHBe/Ac-antiHBe.

Apariția AgHBs, în primele 4 săptămâni de la infectare, nu poate pune, singură, decât un diagnostic de suspiciune. Pentru precizarea diagnosticului este necesară asocierea prezenței AgHBs cu a AgHBe (pentru virusul sălbatic), și a Ac-antiHBc tip IgM. Aceștia din urmă dau siguranța diagnosticului de HAV cu VHB.

Dacă în jur de 6 luni de la infecție apar Ac-antiHBs, pacientul imunocompetent poate fi considerat vindecat. La imunodeprimați, apariția Ac-antiHBs nu certifică vindecarea, existând posibilitatea reactivării replicării virale în condițiile accentuării depresiei imune, cu posibilă evoluție spre cronicizare.

Portajul cronic apare la 5-10% din adulții imunocompetenți; la copii născuți din mame infectate, procentul portajului este foarte mare, după cum s-a arătat mai sus, ca și la imunodeprimați (bolnavi sub imunosupresoare, tranplantați, hemodializați, bolnavi infectați cu HIV).

Tratament

Obiectivele tratamentului HAV cu virus B constau în facilitarea clearance-ului viral și prevenția cronicizării.

Este corect ca la bolnavii cu HAV cu VHB să se determine încărcătura virală (AND-VHB). Dacă AND-VHB este pozitiv, este indicat tratamentul antiviral și imunomodulator (lamivudină + interferon, între 3 și 6 luni).

Dacă AND-VHB este negativ, nu este necesară terapia antivirală, ci eventual, numai cea imunomodulatoare(interferon).

Profilaxie

Preexpunere-vaccinarea. În România se practică din 1995 vaccinarea obligatorie a nou-născuților și a personalului medicosanitar. Se administrează 3 doze de vaccin în lunile 0, 1 și 6. Există 2 vaccinuri recombinante folosite in present, ambele cu profil foarte bun de siguranță, chiar și in timpul sarcinii.Protecția oferită de ele prin nivelul Ac antiHBs este de 80-90% în urmatorii 5 ani postvaccinare.

Postexpunere-se administrează 4 doze de vaccin în lunile 0, 1, 2 și 10, la care se poate adăuga și o profilaxie pasivă cu imunoglobulină specifică anti-HB, dacă aceasta se poate face în primele 24 de ore de la contact.

3. HEPATITA ACUTĂ CU VIRUS D (VHD)

VHD, este un virus ARN, aparținând familiei Deltaviridae, care 'parazitează' VHB. Virusul D este un virus defectiv care se poate replica doar în prezența virusului hepatitic B.

Structura

Este o particulă sferică de 36-43 nm, care conține nucleocapsida, învelită la exterior de o lipoproteină constituită din AgHBs. Nucleocapsida conține antigenul Delta și genomul constituit din ARN.

Căi de transmitere

Calea directă percutaneomucoasă (prin contactul virusului cu leziuni cutanate).

Calea parenterală și sexuală, și mai rar cea verticală.

Incubația este de 25-50 de zile, în funcție de mărimea inoculului. Infecția acută determină forme medii sau severe, frecvent forme fulminante.

Tablou clinic

Boala apare fie ca o coinfecție, împreună cu o hepatită virală acută B, fie mai frecvent ca o suprainfecție, pe fondul unei hepatite cronice B. Coinfecția cu VHD determină o afectare hepatică acută mai severă decat infecția cu virus B izolat, dar uzual autolimitantă. Suprainfecția determină mai frecvent cronicizarea hepatitei decât VHB izolat.

Diagnosticul se stabilește prin determinarea Ac-antiVHD tip IgM și a AgHBs.

Tratamentul este specific antiviral.

Profilaxia se face prin vaccinare contra VHB, pre- și postexpunere.

4. HEPATITA ACUTĂ CU VIRUS C (VHC)

Etiologie

VHC este un virus ARN, cu diametru de 40-60 nm, cu înveliș. Aparține familiei Flaviviridae.

Structura

Problema majoră pe care o ridică structural VHC constă în marea lui variabilitate genetică, determinată de rata lui foarte mare de replicare. Există 6 genotipuri (numerotate de la 1 la 6) majore și peste 30 de subtipuri. Genotipul 1 este ubicuitar, fiind subîmpărțit în 1a (mai frecvent în SUA) și 1b (mai frecvent în Japonia), care se diferențiază prin secvențele nucleotidice. Există numeroase subtipuri și cvasispecii.

Căi de transmitere

- **Percutană.** Este calea principală de infecție (consumatori de droguri IV, centre stomatologice, hemodializați, instrumentar chirurgical, perfuzii, personal medical care manipulează sânge, administrare de imunoglobuline). Riscul de transmitere prin sânge transfuzat este aproape complet eliminat prin testarea donatorilor.
- **Nonpercutană.** Sexuală și perinatală (mult mai mică decât pentru VHB).
- **Sporadică.** Folosirea în comun a unor obiecte personale (lame de ras, periuțe de dinți, foarfeci).

Patogeneză

VHC se replică intrahepatocitar, dar și în alte țesuturi, mai ales cele limfoide (ceea ce explică frecventele manifestări autoimune, cum ar fi crioglobulinemia mixtă și glomerulonefrita).

Tablou clinic

Incubația medie este de 6-8 săptămâni. Majoritatea cazurilor sunt forme subclinice, cu manifestări minore și nespecifice; numai în 10% din cazuri apare icter.

Infecția cu VHC apare uneori simultan cu boli sistemice cum ar fi crioglobulinemia mixtă esențială, porfiria cutanea tarda (60-80% din bolnavii cu porfiria cutanea tarda au infecție cu VHC), boala alcoolică de ficat (până la 25% au infecție cu VHC).

Diagnostic

1. Creștere semnificativă a ALT;
2. Diagnosticul etiologic-AgVHCc-este antigenul central, de miez (core), care există numai în faza acută:
   - Ac-antiVHC-prezența lor arată numai că bolnavul a venit în contact cu VHC, fără a putea certifica dacă este vorba despre o infecție acută sau cronică;
   - detectarea încarcăturii virale (ARN-VHC-cantitativ și calitativ), a genotipului și serotipului viral.

Tratament

Se face cu antivirale și imunomodulatoare (interferon și ribavirina).

Profilaxie

Nu s-a putut sintetiza un vaccin antiVHC, datorită marii variabilități a structurii virale.

Profilaxia postexpunere se face prin administrarea de interferon și ribavirină.

5. HEPATITA ACUTA CU VIRUS E(VHE)

Etiologie

Este un virus ARN, fără înveliș, cu diametru de 27-30 nm, din familia Caliciviridae.

Epidemiologie

Calea de transmitere este fecal-orală, prin apă (mai ales) și alimente contaminate, sau contact direct interpersonal. Există și transmisia verticală, de la gravide care contractează infecția în ultimul trimestru de sarcină. S-a descris și o transmitere pe cale sanguină a virusului.

Tablou clinic

Incubația este între 2 și 10 săptămâni. Manifestările clinice sunt asemănătoare cu cele ale hepatitei acute cu VHA.

Forme clinice

Majoritatea cazurilor sunt anicterice. În cazuri rare apare hepatita acută fulminantă. Este descrisă mai ales la gravidele care se infectează cu VHE, cazuri în care mortalitatea atinge 15-25%. Există forme colestatice, cu evoluție lentă. Se consideră că boala nu se cronicizează.

Diagnostic

1. Creșterea nivelului ALT
2. Etiologic:
   - detectarea în ser a Ac-antiVHE-IgM;
   - detectarea în materiile fecale a ARN-VHE prin RT-PCR.

Tratament

În hepatitele acute fulminante se face tratament cu interferon.

În formele ușoare, datorită evoluției spre vindecare, se aplică, la nevoie, tratament simptomatic.

Profilaxia

Există actualmente un vaccin contra hepatitei E care are eficiența în jur de 95% pentru prevenția infecției simptomatice la bărbați și are un profil bun de siguranță. Eficiența lui la alte grupuri, durata protecției și eficiența în prevenția infecției simptomatice nu sunt cunoscute.

ALTE VIRUSURI CARE POT DETERMINA AFECTARE HEPATICĂ

- Virusul mononucleozei infecțioase (Epstein-Barr) - afectează frecvent ficatul;
- Citomegalovirusul-determină destul de frecvent afectare hepatică, dar rar însoțită de icter.
- Herpes-virusuri, virusul febrei galbene (excepțional), adenovirusuri.
- Virusul G-10-20 % din transfuzați; 20% din persoanele seropozitive pentru VHB sunt coinfectate cu VHG. Este transmis prin sânge și derivate, seringi contaminate, sexual, vertical.
- Alte cauze de afectare hepatitica acuta în afara de etiologia virală-droguri, toxine (ex. Amanita Phalloides), alcool, ischemia hepatica, boala Wilson, etc.

Bibliografie selectivă

A.E.R. Thomson, *First principles in Gastroenterology*, cpt. 14 - Acute Viral Hepatitis.

Act up Paris (Association droits sociaux - 15.06.2004).

Akarka US, Lok AS. *Naturally occuring hepatitis B virus core gene mutations*. Hepatology 1995;22:50-60.

Grigorescu M., *Tratat de hepatologie*, Ed. Medicală, Nat. 2004, pag. 331.

Merck Manual, Ed. VIII, *Acute viral hepatitis*, College des enseignants d'hepato-gastroenterologie-reponses issues des objectifs nationaux, 2004.

NACB Laboratory Guidelines for Screening, Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury (Dufour, Lotts, Nolte, Gretch, Koff, Seeff).

CAPITOLUL XVII

HEPATITE CRONICE (HC)

Dr. Ruxandra Opriță

Definiție

Inflamație cronică hepatică, care evoluează continuu, fără ameliorare, timp de minim 6 luni, determinând manifestări clinice, anomalii biochimice și modificări histologice.

1. Etiologia

1. Virusurile hepatitice (B, B+D, C,asocieri) domină etiologia;
2. HC.autoimune;
3. HC medicamentoase;
4. HC alcoolice;
5. Steatohepatita nonalcoolică;
6. Anomalii ale metabolismului cuprului (boala Wilson) și fierului(hemocromatoza);
7. Deficitul de alfa 1 antitripsină;
8. Etiologie neprecizată (HC criptogenetice).

2. Patogeneza

Are la bază în special mecanisme imunologice, predominant fiind implicată imunitatea celulară. Determinant pentru cronicizare este și terenul pe care se grefează infecția (moștenit genetic, sau patologie anterioară hepatitei cronice).

3. Morfopatologie

Are la bază **gradarea și stadializarea,** care sunt sisteme semicantitative de evaluare histologică.

1. Gradarea –constă în evaluarea severității procesului necroinflamator, și permite o evaluare a indicelui de activitate histologică, care imparte HC în hepatite minimale (scor 1-3), ușoare (scor 4-8), moderate (scor 9-12) și severe (scor 13-18).

Există urmatoarele tipuri de leziuni descrise la examenul anatomopatologic:

1a. Necroza periportală (piecemeal necrosis-necroză parcelară). Este vorba de procesul inflamator care are loc la interfața dintre parenchim și spațiile porte, în asociere cu un infiltrat inflamator limfoplasmocitar. Are loc lezarea membranei limitante, cu extinderea inflamației din spațiile porte în lobul, și fibroza ulterioară a acestor zone.

1b. Necroza lobulară-focală (interesaând grupe mici de celule) sau **confluentă,** interesând grupe mai mari de hepatocite.

1c. Necrozele în punte „bridging necrosis”. Leagă structuri vasculare adiacente, fiind asociată cu un infiltrat limfoplasmocitar. Duce la denudarea rețelei de reticulina. Prezența bridging necrosis este un indicator de prognostic nefavorabil în HC, putând contribui la septarea acinară care conduce la ciroză.

2. Stadializarea indică progresia bolii și gradul fibrozei, și posibila dezvoltare a cirozei hepatice.

Tipuri de dezvoltare a fibrozei în HC:

2a. Fibroza portală și periportală- asociată cu infiltrat limfoplasmocitar se poate extinde în evoluția HC spre alte structuri portale sau centrolobulare, realizând septuri, punți.

2b. Fibroza centrolobulară - este o leziune precoce în intoxicația cronică alcoolică.

2c. Fibroza concentrică pericanaliculară - orientează spre o patologie de căi biliare.

Fibroza perisinusoidala-realizează o capilarizare a sinusoidului. Apare precoce în cursul fibrogenezei hepatice; ca urmare, sinusoidele își pierd numărul normal de pori, prin apariția unor fibre de colagen în spațiile Disse, cu apariția unei lamine bazale continue.

Scorul Knodell-Ishak, în hepatitele cronice este considerat în prezent ca fiind cel mai util.

Scorul Knodell-Ishak

Tip de leziune histologică	Severitate	Scor
1) Necroza periportală, incluzând Piecemeal Necrosis PN și Bridging Necrosis BN.	Nu	0
	PN ușor	1
	PN moderat	2
	PN sever	3
	PN moderat + BN	4
	PN sever + BN	5
	Necroze multilobulare	10
2) Necroze intralobulare	Nu	0
	Ușoară	1
	Moderată	3
	Severă	4

3) Inflamație portală	Nu	0
	Ușoară	1
	Moderată	3
	Severă	4
4) Fibroza / staging	Fără fibroză	0
	Fibroză blândă	1
	Fibroză moderată	2
	Fibroză moderată incluzând bridging fibrozis	3
	Ciroză	4

Un alt scor curent utilizat în HC este scorul METAVIR, folosit pentru hepatita cu virus C.

	Hepatita cronică C	
Gradare	fără activitate	A0
	cu activitate minimă	A1
	cu activitate moderată	A2
	cu activitate severă	A3
Stadializare	fără fibroză	F0
	cu fibroză portală fără septe	F1
	cu fibroză portală și câteva septe	F2
	cu fibroză septala fără ciroză	F3
	cu ciroză	F4

Diagnostic

1. Tablou clinic

Bolnavii pot fi asimptomatici sau să prezinte astenie, fatigabilitate, balonări, inapetență, intoleranța față de alimente greu digerabile. Pot acuza dureri în hipocondrul drept la efort sau postprandial. Uneori acuză mialgii, artralgii, scădere ponderala, prurit sau dezvoltă icter.

La examenul obiectiv se constata hepatomegalie, cu consistență de organ sau ușor crescută, cu suprafața netedă, sensibilă la palpare. Frecvent există și splenomegalie (când este importantă, sugerează ciroza).

Poate exista icter, sindrom endocrin (steluțe vasculare), manifestări hemoragipare determinate de trombocitopenie.

În funcție de etiologie se asociază manifestările extrahepatice, majoritatea determinate de complexe imune.

2. Laborator

Teste hepatice

Transaminazele sunt în general crescute (rareori, dar posibil, până la niveluri similare unei hepatite acute). Comportamentul fluctuant al transaminazelor este sugestiv pentru etiologia virală cu VHC.

Bilirubina serică poate fi crescută, (hiperbilirubinemie mixtă),mai ales în forme colestatice de HC și în HC cu virus C.

Hipergamaglobulinemia în general moderată; când este accentuată, sugerează o hepatită autoimună.

Teste speciale (pentru precizarea etiologiei)

- Ag HBe, Ac HBe, HBV-DNA, Ac antiHVC+HCV-RNA;
- Anticorpi serici pentru diagnosticul hepatitei autoimune;
- Ceruloplasmina serică + cupremie;
- Alfaf1 antitripsina serică;
- Sideremie, transferina serica.

4. Explorări imagistice

Ecografia abdominală standard și Doppler pentru diferențierea de o ciroză hepatică sau HCC.

Endoscopia digestivă superioară pentru diferențierea de ciroză (în care evidențiază varice esofagiene/gastrice/gastropatia portal-hipertensivă).

Biopsie hepatică

Se poate efectua pe cale abdominală tansparietală, sau transjugular (în cazul existenței unui sindrom hemoragipar), sau în cursul laparoscopiei. Evaluează gradarea și stadializarea HC.

Hepatita cronică cu VHB

Etiologia

Virusul hepatitic B aparține familiei Hepadnaviridae și este un virus ADN. La nivel mondial, circa 300 de milioane de indivizi sunt infectați cu VHB, adica aproximativ 5% din populația globului.

Căi de transmitereVHB este un virus cu transmisiune parenterală.Contaminarea are ca vehicul sânge/mucus vaginal/spermă/salivă/lacrimi; nu s-a detectat în urină, materii fecale sau transpirație; supraviețuiește 4 ore la –20 gr.C și la +40 gr.C; este inactivat la 100 gr.C pentru 10 min sau spălare cu hipoclorit de sodiu.

Căile principale de transmitere sunt:

1. **Transmisia perinatală (verticală).** Mamele infectate cu VHB cu titru inalt, VHB-DNA sau Ag Hbe pozitive, transmit infecția la naștere în 70-90% din cazuri. Femeile infectate Ag.Hbe negative transmit infecția doar în 10-40% din cazuri. Infecția apare în timpul nașterii sau imediat după naștere. Se pare că nu există infectare intrauterină. Chiar dacă infecția nu se produce la naștere, circa 50-60% din copii nascuși din mame Ag HBs pozitive fac infecția cu VHB până la varsta de 5 ani. Mecanismul acestei infecții nu este perinatal,

nici sexual, este necunoscut. Deși AgHBs este detectat în laptele matern, transmisia pe această cale este improbabilă.

2. **Transmiterea orizontală-sexuală.** Este acreditată ca fiind cea mai importantă cale de achiziție a infecției cu VHB mai ales datorita purtatorilor asimptomatci. Circa 30-40% din infectații din SUA au aceasta cale de transmitere.

3. **Alte căi:**
   - Transfuzii de sânge sau derivate de sânge (1% din cazuri), dializă (1%).
   - Inoculare parenterală la consumatori de droguri IV, acupunctura, tatuaje, cabinete stomatologice.
   - Soluții de continuitate la nivelul pielii sau mucoaselor, obiecte de igienă personală utilizate în comun (lame de ras, periuțe de dinți).

Patogeneza

VHB este un virus noncitopatic.

În primul stadiu al infecției se atașeaza și patrunde în hepatocit, ulterior are loc îndepărtarea învelișului viral cu eliberarea nucleocapsidei în citoplasma hepatocitului. Nucleocapsida e transportată î n nucleu, unde are loc sinteza AND-ului viral. Răspunsul gazdei fața de infecția virală depinde de sistemul imun al gazdei. În infecția acută autolimitată răspunsul imun celular este puternic. Spre deosebire de ei, în infecția cronică, răspunsul imun celular (în special la nivelul limfocitelor T este slab și nu se menține o perioada suficienta de timp.(1).Virusul VHB persista în forme replicative în diverse sedii extrahepatice (rinichi, creier, ganglioni, pancreas, etc), unele sedii fiind greu accesibile sistemului imun al gazdei, reprezentând un rezervor de viruși, care poate favoriza reinfecția ficatului.

Variante și mutante virale

Apar datorita ratei mari de replicare a VHB, care poate genera erori de replicare.

Cea mai frecventă mutație este la nivelul pre- C, determinând lipsa formarii Ag.HBe, care este absent în ser, dar cu Ag HBs pozitiv, niveluri crescute ale ALT, Ac antiHBe pozitiv și niveluri crescute de AgHBc în ficat.

Structura

VHB este un virus AND dublu catenar.

Gena S-codeaza Ag.HBs, gena C-codeaza proteina core și AgHBe, gena P-AND-polimerază, gena X –proteinaX -regleaza transcripția.

Mecanismul necrozei hepatice

Afectarea hepatocitului se realizeaza prin efect citopatic direct, imun mediat, prin limfocite T citotoxiceCD8 (care recunosc Ag HBc și Ag HBe), prin HLA clasa I.

Dezvoltarea infecției cronice asociaza apariția infiltratului limfoplasmocitar în spațiul port.

Istoricul infecției cu VHB

Incubația -40-150 zile, în medie 12 săptămâni. Infecția acută poate să fie clinic moderată dar există forme grave care evoluează cu insuficiență hepatică acută. După hepatita acută, aprox. 95 % din adulți și 5-10 % din copii dezvoltă Ac antiHBc.

Riscul de a dezvolta infecția cronică depinde de vârsta la care se produce contaminarea și particularitățile imune ale gazdei. Riscul de cronicizare crește la pacienții care au o capacitate redusă de a efectua clearingul infecției cu VHB: hemodializații cronic, imunosupresații posttransplant, tratamente cu citostatice, infecție HIV. În perioada perinatală existentă unui sistem imun imatur predispune la infecții.

O dată cu dezvoltarea infecției cronice, marcată de existența Ag HBs 70-90% din purtătorii de Ag HBs devin purtători sănătoși (categorie care are un prognostic foarte bun); sunt asimptomatici, au teste hepatice normale, markeri de replicare virală negativi și modificări minime la PBH. Rămân infecțioși pe cale sexuală și perinatală. Ei pot dezvolta Ac antiHBs și astfel să anihileze virusul. Alții vor dezvolta hepatita cronică și HCC este necesar ca la fiecare 6 luni purtătorii sănătoși să fie monitorizați prin ecografie abdominală și alfafetoproteină. 10-30% din purtători dezvoltă hepatită cronică. Ei sunt asimptomatici. Au transaminaze modificate, Ag HBe sau HBV-ADN, PBH anormală, sunt infecțioși, dezvoltă HC și CH.

Dintre cei care dezvoltă hepatita cronică, circa 20 % dezvoltă CH sau carcinom hepatocelular.

Oboseala este un simptom comun pentru infecția cu HBV, pot avea manifestări similare cu hepatita acută. Pot dezvolta poliarterita nodoasă, crioglobulimenie, glomerulonefrită.

Anual se diagnosticheaza 500.000 de cazuri noi de HCC -manifestarile sunt legate de infecția cu VHB; în ciroza VHB-inflamația și regenerarea stimuleaza carcinogeneza; integrarea virusului B în genomul hepatocitar poate duce la activarea oncogenelor sau la inhibiția genelor supresoare tumorale.

Diagnosticul de infecție acută VHB

- Ag HBs -apare primul -reprezintă prezența virionilor în sânge.
- Ag HBe-marker de replicare virală: când replicarea virală scade-Ag HBe dispare și se detectează Ac antiHBe.
- Primul Ac care apare este anti HBe(tip IgM, dupa câteva săptămâni apar IgG anti-HBe, care poate fi prezent toată viața.
- La pacienții care elimină virusul B, AgHBs dispare la 4-6 săptămâni de la infecție și se detectează Ac antiHBs, care conferă imunitate pe viață pentru pacient.

Key points:

- Prezența Ag HBs nu indică că infecția este acută sau cronică;
- Prezența IGM antiHBc = infecție acută;
- Prezența IGG antiHBc = pacientul a fost infectat cu VHB;
- IgG antiHBc, AgHBs, AntiHBs-test fals pozitiv;
- Fereastra serologică între AgHBs și apariția Ac antiHBs;
- Pacientul a eliminat virusul dar a pierdut în timp antiHBs;
- Virus sălbatic-AgHBs și replicare active dacă există Ag HBe, HBV-AND.

Diagnosticul de infecție cronică

Ag HBs = purtători sănătoși sau infecție cronica-antiHBc/-Ag HBe, HBV-ADN + replicare activă, infectivitate crescută. Dacă apar concomitent antiHBs și Ag HBs = nivel scăzut de anticorpi care nu a dus la clearance-ul viral.

Vaccinul pentru VHB-AgHBs recombinant fără HBV-ADN -dezvoltă Ac antiHBs.

Din punct de vedere virologic, pacienții infectați cu VHB se pot afla în 4 faze:

1. **Faza replicativă (de imunootoleranță).** Este caracterizată prin prezența în ser de Ag HBe și AND-VHB, caracterizată prin infecțiozitate înaltă și afectare hepatocitară. ADN-VHB poate fi detectat în ficat dar este extracromozomial. Pacienții în faza replicativă au tendința să aibă forme moderate sau severe de boala față de cei în faza nonreplicativă.
2. **Faza de clearence imun (imunoreactivă).**
3. **Faza de replicare virală joasă (purtător cronic inactiv).**
4. **Faza de reactivare.** Faza nonreplicativă este caracterizată prin absența factorilor serici de replicare doar prin prezența antiHBe. AgHBe (intrahepatocitar) este absent, infecțiozitatea și afectarea hepatică inflamatorie sunt minime. HBV-AND poate fi detectat intracromozomial.

Pacienții în faza nonreplicativă pot avea și forme fără reacție hepatocitară devenind simpli carrieri. Conversia între formele replicativă și nonreplicativă este de cca 10-15 % pe an. Conversia între faza replicativă și nonreplicativă se poate însoți de o creștere semnificativă a titrului transaminazelor mimând hepatita acută.

Morfopatologie

Celulele în 'sticla mată' și 'nucleii nisipoși' atrag atenția asupra unei posibile infecții virale VHB, fiind determinate de acumularea în exces a AgHBs (intracitoplasmatic și respectiv intranuclear)

În ficat se evidențiază Ag.HBc, mai ales intranuclear, cantitatea lui fiind proporțională cu activitatea bolii.

AgHBe este localizat în citoplasma și nucleii hepatocitelor. Absența lui poate sugera un mutant pre-core.

AgHBx este localizat în citoplasma și intranuclear.

Clinica

Infecția cronică cu VHB poate determina: stare de purtător cronic inactiv (AGHBe negativ, AND-VHB negativ), hepatita cronică cu VHB, HCC și manifestări extrahepatice.

În anamneză, trebuie insistat asupra anchetei epidemiologice (persoane din arii endemice pentru hepatita cu VHB, toxicomani, dializați, parteneri sexuali multipli, personal medical, infectați cu HIV, rude ale pacienților cu infecție VHB, personal medical).

În HC, mulți sunt asimptomatici. Restul au tabloul clinic comun al hepatitelor cronice, la care se pot adăuga manifestarile extrahepatice.

Manifestările extrahepatice (mai frecvente în cursul infecției acute) sunt determinate de prezența CIC: vasculita leucocitoblastica, purpura Henoch-Schonlein, poliarterita nodoasă, glomerulonefrita +/- sindrom nefrotic, pericardita, pleurezie, anemie aplastica, crioglobulinemie mixtă.

Laborator

Teste care atesta afectarea hepatică

- Transaminazele de obicei de 2-3 ori mai mari față de normal. ALT este de obicei mai crescut decât AST;
- Hipergamaglobulimemia moderată;
- Fosfataza alcalină moderat crescută;
- Bilirubina cu valori de 3-10 mg%.

Teste care atestă etiologia virală VHB
Antigene virale

- **AgHBs** – marker de infecție virală acută sau cronică. Apare primul (MAI SAPA);
- **Ag.Hbe** – marker de replicare înaltă și infecțiozitate.

Anticorpi

- **antiHBs** – imunitate contra infecției cu VHB;
- **AntiHBe** – nivel scăzut de replicare și infecțiozitate;
- **antiHBc** - **tip IgM** – infecție recenta cu VHB;
  - **tip IgG** – infecție cronică sau vindecare;
- **IgG antiHBc+antiHBs**-infecție cu VHB în antecedente;
- **IgGantiHBc+AgHBs**-infecție cronică cu VHB.

Determinarea AND-VHB

În cazuri în care trebuie diferențiat un purtator cronic inactiv de un bolnav cu HC (pragul arbitrar stabilit pentru afirmarea hepatitei este de peste 1000000 copii/min).

De asemenea, se folosește pentru identificarea hepatitelor Ag HBe negative, cu virus mutant; pentru determinarea cauzei unei creșteri a transaminazelor la un bolnav cunoscut cu infecție cronică VHB.

Nivelul crescut al AND viral se asociază cu rate scăzute de răspuns la tratamentul cu interferon.

Biopsia hepatică

Se recomandă înainte de începutul tratamentului, pentru determinarea magnitudinii inflamației și fibrozei.

Hepatita cronică cu VHB AgHBe negativ

Este definită prin prezența AgHBs peste 6 luni, absența AgHBe, prezența antiHBe, nivel seric de AND-VHB peste 1000000 copii/ml, leziuni de hepatită cronică la PBH. Cauza este un virus mutant în regiunea pre-C.

Boala hepatică este mai activă cu leziuni inflamatorii mai severe, evoluție mai rapidă spre ciroză. Biochimic, se caracterizeaza prin fluctuații ale nivelului transaminazelor.

Tratament

Se recomandă evitarea eforturilor fizice mari, repaus, diete fără alcool.

Modalitățile principale de tratament medicamentos constau în:

1. Antivirale: interferon, adefovir, emticitarabina, entecavir, clavudina, beta-L timidina.

2. Tratament combinat

- interferon + lamivudină;
- lamivudina și adefovir poate fi susținut până la 6 luni de la intreruperea tratamentului.

Răspunsul la tratament este biochimic (normalizarea ALT), virusologic (scăderea ADN-VHB sub limita de detecție și pierderea AgHBe dacă acesta a fost pozitiv înaintea inițierii terapiei), histologic (scăderea HAI cu minim 2 puncte față de valoarea preterapeutică) și complet (toate cele 3 răspunsuri anterioare).

Răspunsul la sfârșitul tratamentului poate fi: susținut - la 6 luni de la întreruperea tratamentului și la 12 luni de la întrerupere.

Interferonii

Sunt o familie de proteine cu acțiuni antivirale și imunomodulatoare.

În HCB se folosește interferonul alfa.

Mecanismul de acțiune constă în imunomodulare prin creșterea sintezei și expresiei moleculelor HLA clasa I la nivelul membranei celulare, care protejează celulele neinfectate de atacul LT-NK., în același timp, hepatocitele infectate, exprimând HLA clasa I pe suprafața lor, cuplate cu proteine virale, sunt recunoscute de celulele CD8 citotoxice, urmând liza lor imuna. De asemeni activează monocitele, macrofagele, celulele NK, și LT citotoxice.

Efectul antiviral este constituit de inhibiția replicării virale la nivel transcripțional.

Indicațiile tratamentului cu interferon în HC:

• Ag HBs prezent peste 6 luni, AgHBe sau anticorpi antiHBe;

•AND-VHB -peste 10000000 copii/ml.;

• Nivel ALT de peste 2 ori mai mare față de limita superioară a normalului;

• PBH-scor necroinflamator mai mare/egal cu 6.

Schema de tratament

PEG – interferon a2a, 180 mcg/săpt.

4,5-5 MU/zi, subcutanat, sau 10 MU de 3 ori/săptămână, timp de 4-6 luni în HCB cu AGHBe pozitiv și 12 luni în HC cu Ag HBe negative.

Durata terapiei cu interferon este de 4 luni-12-16. Succesul este sub 40%.

Contraindicații

Ciroza decompensată, psihoze, depresie severă, citopenii (mai ales leuco și trombocitopenia), transplant de organe (cu excepția celui hepatic), boli atoimune (mai ales diabet zaharat decompensat și tiroidita autoimună.

Eficiența terapiei cu interferon este de 30-40% din cazuri în HCB ag Hbe pozitivă și de 15-20% în HCB AgHBe negativă.

Tratamentul cu interferon pegilat alfa 2a 180 μg/săptămână dublează rata de răspuns față de interferonul standard.

Efectele adverse ale interferonului sunt foarte numeroase (grig):

- Pseudogripale (cefalee, mialgii, artralgii, febră, frisoane)
- Gastrointestinale (anorexie, greturi, diaree)
- Respiratorii (tuse, dispnee)
- Cardiovasculare (tulburări de ritm)
- Neuropsihice (depresie, tendință la suicid, crize comițiale, delir)
- Dermatologice (alopecie, prurit, rash), hematologice (leuco, trombocitopenie,), autoimmune (tiroidita cu hipo- sau hipertiroidism).

Lamivudina

Este un analog nucleozidic. Act VHB acționează în cursul replicării VHB, pe care o inhibă.

Se indică în cazurile cu replicare activă a VHB, mai ales la cei cu niveluri înalte de ALT, în doze de 100 mg/zi, minim 1 an (dar prelungirea duratei tratamentului peste 1 an se asociază cu o rată mai mare de răspuns).

Se indică și la pacienții care nu răspund la interferon.

Rata de răspuns este de 60-90% dar cu o rată de recădere foarte înaltă după întreruperea tratamentului (până la 75%) > (Determină frecvent mutații virale, care duc la o scădere a sensibilitații pacienților la tratament.

Alte antivirale folosite sunt:

1. Adefovir - acționează pe tulpini rezistente la Lamivudina.
Doza eficientă este de 10 mg/zi.

2. Entecavir - este folosit mai laes la pacienții cu ciroza decompensatasau cei cu insuficiență renală.
Doza folosită este de 0,5mg/zi.

3. Tenofovir - se folosește la pacienții rezistenți la celelalate antivirale.
Doza folosită 300 mg/zi.

4. Telbinavida-este asemănător ca eficiență lamivudinei și adefovirului.
Doza eficientă este de 600mg/zi.

Hepatita cu virus D

Hepatita cronică cu VHB-5 % din purtătorii de AgHBs au VHD.

Virusul D este un virus defectiv care se poate replica doar în prezența virusului hepatitic B.

Structura

Este o particulă sferică de 36-43 mm, care conține nucleocapsida, invelita la exterior de o lipoproteina constituită din AgHBs. Nucleocapsida conține antigenul Delta și genomul ARN.

Căi de transmitere

Calea directă percutaneomucoasă (prin contactul virusului cu leziuni cutanate)
Calea parenterală și sexuală, și mai rar cea verticală.
Există 2 posibilități de infecție:

1. Infecția cu VHD se produce simultan cu VHB-coinfecție. Coinfecția determină doar în 2-5% din cazuri apariția hepatitei cornice.
2. Infecția cu VHD la un individ Ag HBs pozitiv-suprainfecția determină în 70-80% din cazuri apariția hepatitei cronice.

Diagnostic serologic al HC cu virus D

- AgHBs pozitiv;
- Ac antiHBc-tip IgM-negativ;
- AgHD-seric-negativ (crește numai în hepatita acută, tranzitor);
- ARN-VHD-pozitiv;
- AcantiVHD-pozitiv, titruri mari;
- Ag HD-în ficat-pozitiv;
- Coinfecția VHB cu VHC.

Tratament

Scopul constă în eradicarea ambelor virusuri (dispariția ARN-VHD în ser și a AgD în ficat, seroconversie AgHBs-Ac antiHBs), normalizarea ALT și ameliorare histologică.

Se face cu interferon alfa 2, în doze de 9-10 MU de 3 ori/săptămâna, minim 12 luni.

Hepatita cronică B+C

De aceea se recomandaă ca toți pacienții cu hepatita cronică cu VHC să fie vaccinați împotriva VHB.

Hepatita cronică cu VHC

Se definește prin persistența ARN-VHC minim 6 luni după infecția acuta. Titrul său este în corelație directă cu severitatea bolii hepatice.

50-70% din infectații cu VHC dezvoltă hepatită cronică.

Structura

Problema majoră pe care o ridică structural VHC constă în marea lui variabilitate genetică, determinate de rata lui foarte mare de replicare. Există 6 genotipuri (numerotate de la 1 la 6) genotipul 1 este ubicuitar, fiind subîmpărțit în 1a mai frecvent în SUA și 1b, mai frecvent în Japonia, care se diferențiază prin secvențele nucleotidice, subtipuri și cvasispecii.

Căi de transmitere

Percutană. Este calea principală de infecție (consumatori de droguri IV, centre stomatologice, hemodializați, instrumentar chirurgical, perfuzii, personal medical care manipulează sânge, administrare de imunoglobuline). Eliminarea aproape completa a riscului de transmisie prin sânge transfuzat.

Nonpercutană. Sexuală și perinatală (mult mai mica decât pentru VHB)

Sporadică. Folosirea în comun a unor obiecte personale (lame de ras, periuța de dinți, foarfeca).

Patogeneza

Replicarea VHC are loc în ficat și extrahepatic (mononucleare periferice și celule dendritice.

Se consideră că este direct citopat la nivelul hepatocitelor.

Stetatoza hepatică, asociată cu hepatita cu VHC între 16 și 65% din cazuri este un factor patogenetic important, putând lua forme severe.

Persistența virusului în HCC este explicată prin sechestrarea lui în zone inaccesibile sistemului imun (macrophage, limfocite ganglioni, pancreas, maduva osoasă, splina), variabilitatea genetică a VHC, interferența VHC cu mecanismele de apărare imună puse în joc de organism pentru debarasarea de virus. De asemeni susceptibilitatea la cronicizare este dictata și de particularitățile gazdei (vârsta avansată la achiziția infecției, sex masculin, rasa neagră, particularități genetice în sistemul de histocompatibilitate).

Morfopatologie

Modificările necroinflamatorii sunt discrete la nivelul spațiilor porte și la nivelul membranei limitante (hepatita de interfață)

Frecvent apar agregate și foliculi limfoizi în spațiile porte.

Steatoza, frecvent macroveziculară, apare în până la 70 % din cazuri .

Diagnostic

1. Tablou clinic

Marea majoritate sunt asimptomatici.

Manifestarile extrahepatice, prin prezentța de complexe immune circulante, pot sugera diagnosticul.Există pacienți cu diagnostic cert de HAI care au Ac antiVHC. Există și reversul, pacienți cu hepatită cronică cu VHC care au AC antiLKM1.

- Vasculite - crioglobulinemie mixtă (asimptomatică sau manifestată prin purpură, neuropatie, glomeulonefrită), sau poliarterita nodoasă;
- Hematologice - limfom, purpura trombocitopenică, anemie aplastică;
- Endocrine - tiroidita, diabet zaharat;
- Dermatologice - porfiria cutanea tarda, lichen plan;
- Articulare - poliartrita;
- Alte manifestari - sialoadenita, uveita, sd Sjogren, ulcerații corneene.

2. **Biochimic** – Au transaminaze normale sau doar ușor crescute, în general cu niveluri fluctuante.

3. **Markeri serologici**

- **Ac antiVHC.** În HCC, peste 95% din bolnavi au Ac antiHVC pozitivi.
- **Determinarea calitativă a ARN-VHC** - este cea mai bună metodă de detecție a bolii active cu VHC, fiind utilă la bolnavii cu Ac antiVHC negativi, și la cei cu ALT normale și Ac antiVHC pozitivi. Determinarea lui cantitativă este utilă pentru urmărirea răspunsului la terapie.
- **Determinarea genotipului viral** - este utilă pentu stabilirea tratamentului și predicția răspunsului la terapie.

4. **Puncția biopsică hepatică** – Evidențiază modificarile de hepatită cronică, cu gradarea și stabializarea bolii (scoruri Knodell și METAVIR).

Tratamentul

Are ca scop obținerea răspunsului virusologic susținut(RVS), reprezentată de lipsa ARN-VHC în ser la 6 luni de la sfârșitul terapiei.

Indicații de tratament

- HCC cu teste virusologice pozitive (Ac antiHVC < ARN-VHC < genotipare), cu ALT preferabil mai mari de 1,5 ori față de limita superioară a normalului, și cu ANI (activitate necroinflamatoare mai mare sau egală cu 6 sau scor Knodell F3, indiferent de ANI.
- Manifestari extrahepatice ale HCC.

Tratamentul de elecție constă în combinația Interferon pegilat (Pegasys, cu GM de 40 daltoni) cu ribavirina.

Interferonul pegilat alfa 2a (Pegasys-Roche) are avantajul, față de interferonul standard (datorită cuplării cu o moleculă cu GM mare) unei absorbții constante, cu reducera clearance-ului, ceea ce determină o supresie virală continuă.

Ribavirina este un analog nucleozidic cu acțiune antivirală directă.

Doze și mod de administrare

Peg-interferon (Pegasys-180µg/+ribavirina (800-1200 mg) - săptămanal.

Genotipul 1 se tratează timp de 6-12 luni(în functie de numărul de virioni în ser), în timp ce genotipurile 2,3 se tratează 6 luni.

La cei care nu au răspuns-peg interferon alfa 2b-1,5 mcg/kgC săptămânal asociat cu ribavirina-800 mg/zi.

Tipuri de răspuns

Răspunsul virusologic este definit prin absența ARN-VHC.

Răspuns precoce este răspunsul prin scăderea ARN-VHC cu mai puțin de 2 log UI/ml sau la un nivel nedetectabil, după 12 săptămâni de tratament combinat. Acești pacienți sunt considerați neresponsivi și li se întrerupe tratamentul, determinând o reducere a costurilor. Răspunsul la 12 săptămâni este un predictor al răspunsului virusologic susținut.

Recăderea - este absența ARN-VHC în ser la sfârșitul tratamentului cu reapariția sa în următoarele 24 de săptămâni de la întreruperea terapiei.

Lipsa de răspuns constă în persistența ARN-VHC în cursul și la sfârșitul tratamentului.

Factori predictivi de răspuns la tratament:

- infecție recentă;
- infecție la vârstă tânară;
- infecție nontransfuzonală;
- Sex feminin;
- Normoponderali;
- Nivel crescut de ALT preterapeutic;
- Viremie redusă;
- Genotip non 1B;
- Pattern histologic de hepatită lobulară;
- Absența cirozei.

Boala Wilson

Definiție

Este o boală genetică cu transmisie autosomal-recesivă, determinată de o tulburare a metabolismului cuprului, având ca efect o acumulare de cupru în organism, cu suferință secundară hepatică, neurologică, hematologică și renală.

Etiopatogeneza

Cuprul este un microelement esențial.

În organismul uman cuprul intră în componența unor metaloenzime cu rol în respirația celulara, sinteza de neurotransmițători, homeostazia fierului, sinteza peptidelor și a tesutului conjunctiv, apărarea antioxidativă.

Cuprul absorbit din tractul digestiv este transportat la ficat, care este organul de depozit; 10% din cuprul preluat de ficat este inglobat în ceruloplasmina; aceasta este o glicoproteina sintetizată de ficat, ca apoceruloplamina, care leagă 6 atomi de cupru, devenind astfel ceruloplasmina, care trece apoi în circulație.

Cuprul circulă în sânge sub 2 forme: legat de ceruloplasmina (pâna la 95%) și liber (5-10% din cuprul circulant). Excreția cuprului se face pe cale biliară, realizându-se astfel un echilibru între depozitul hepatic și eliminarea biliară a cuprului. Reglarea acestui echilibru se face printr-o ATP-ază care transportă cuprul, sintetizata de hepatocit, sub controlul unei gene situate pe cromozomul 13, gena ATP7B. Mutațiile la nivelul acestei gene determină boala Wilson, prin compromiterea funcției de transportor a ATP-azei cuprului.

În boala Wilson există o reducere a concentrațtei ceruloplasminei, determinată de anomalia ATP-azei de cupru;scăderea excreției biliare a cuprului determinată de aceasta mutație impiedica și formarea ceruloplasminei, care se formează prin legarea cuprului de apoceruloplasmina.

Bolnavii sunt homo sau heterozigoți (majoritatea).

Tablou clinic

Marea majoritate a bolnavilor sunt copii sau tineri sub 30 de ani.

1. **Afectarea hepatică** - este cea mai frecventă manifestare la copil, cu debut între 10 și 13 ani. Manifestările sunt variate, de la bolnavi asimptomatici cu hepatomegalie și citoliză hepatică, până la hepatita cronică, ciroza hepatică, insuficiență hepatică fulminantă, însoțită de anemie hemolitică, determinate de o creșere excesivă a cupremiei prin necroza hepatocitară masivă.
2. **Afectarea neurologică** - apare de la debut la aproximativ 60% din pacienți, în decada 3-4 de viața. Apare fatigabilitate, incoordonarea mișcărilor fine, tremor intențional, parkinsonism (tremor, distonie, hipertonie, dizartrie, spasticitate, mișcări coreoatetozice, disfagie, inexpresivitatea faciesului)
3. **Suferința psihică** - tulburări de comportament, depresie, demența. Poate duce la diagnostic eronat de psihoză majoră.
4. **Suferința renală** prin acumularea cuprului la acest nivel-sd Fanconi, nefrolitiaza.
5. **Alte manifestări determinate de acumularea cuprului în diverse organe** - tulburări de ritm cardiac, hipotiroidism, hipoparatiroidism, artrită, artralgii, amenoree, lunule cu nuanță bleu.
6. **Inelul Kayser-Fleischer** este un semn clinic important. Apare prin acumularea cuprului în limbul cornean. Este vizibil la examenul cu lampa cu fantă, la bolnavii cu suferință neurologică. Are culoare verzuie sau brun-cenușie.

Examene de laborator

a. Nespecifice

1. **Suferința hepatică** - se explorează prin teste biochimice, imagistice (ecografie abdominală, CT sau RMN hepatic**,** endoscopia digestivă superioară pentru semne de hipertensiune portală, puncția biopsie hepatică (aceasta din urmă arată în majoritatea cazurilor un aspect de ciroza micronodulară și este utilă pentru determinarea concentrației hepatice a cuprului).
2. **Suferința renală** - diureza, densitate, proteinurie, aminoacidurie, ph urinar.
3. **Suferința cerebrală** - RMN cerebral - apar modificări degenerative în nucleii bazali.
4. **La bolnavii cu anemie hemolitică** - evaluarea hemolizei și anemiei.
5. **Examenul oftalmologic cu lampa cu fantă** - prezența inelului Kayser-Fleischer la pacienții cu suferința neurologică.

b. Teste diagnostice pentru boala Wilson

1. **Ceruloplasmina serică** - 95% din pacienți au valori scăzute ale ceruloplasminei (normal 20-35 mg%).Valorile pot fi normale în 5% din cazuri, cerulopasmina fiind o proteină de fază acută, care crește în sindroame inflamatorii, sarcină, etc. Nivelurile scăzute de ceruloplasmina serică nu sunt specifice pentru boala Wilson, aparând și în alte boli hepatice (hepatite acute virale, toxice, medicamentoase, alcoolice, etc. Este un test de screening pentru boala Wilson.

2. **Cupremia** (normal 700-1500 pg/l) este scăzută datorita scăderii concentrației ceruloplasminei, dar cuprul liber, nelegat de ceruloplasmina este crescut(normal 50-100 pg/l) - până la valori medii de 200 pg/l(29 –grig)
3. **Cupruria/24 ore** - este crescută la peste 100 μg/24 ore. Specificitatea diagnostică crește dacă se provoacă creșterea cupruriei prin adminstrarea de D-Penicilamina (500 mg), în boala Wilson aparând creșteri de peste 1200 μg/24 ore(creșterile fiziologice sunt sub 500 μg/24 ore.
4. **Determinarea concentrației hepatice a cuprului** - este gold standardul de diagnostic. În boala Wilson este de peste 250 μg/gram de țesut uscat hepatic (nomal sub 50 μg). Testul se consideră pozitiv dacă se exclude colestaza, care se însoțește și ea de o încărcare hepatică crescută cu cupru.
5. **Diagnosticul molecular** - este greu de stabilit datorită dimensiunilor mari ale genei.Este important de stabilit în perioada prenatală, în familiile în care părintii sunt heterozigoți.

Evoluție

Fără tratament, boala evoluează spre ciroza hepatică, cu complicațiile ei și hepatita fulminantă, insotiță de anemie hemolitica și deteriorare progresivă neuropsihică.

De reținut că degenerarea malignă hepatică este foarte rară în BW (Boala Wilson).

Diagnostic diferențial

1. Se face cu **alte hepatopatii** - virale (acute sau cronice), toxice, medicamentoase, ciroza hepatică de alte etiologii - mai ales ciroza biliară primitivă.
2. Ciroza biliară primitivă se poate insoți de apariția inelului Kayser-Fleischer iar cuprul hepatic este crescut.Ceruloplasmina serică este normală și există Ac antimitocondriali.
3. Diagnosticul diferențial al **suferinței neuropsihice** se face cu psihozele și boala Parkinson.
4. **Boli genetice – aceruloplaminemia** (manifestată clinic simptome neurologice, biochimic prin absența ceruloplasminei în ser, dar cu concentratie de cupru hepatic normală) și **boala Menkes** (determinată de un deficit de absorbție și transport intestinal al cuprului și manifestată prin simptome neurologice, hepatomegalie și valori scăzute ale cupremiei și ceruloplasminei serice, cu debut dupa naștere și dismorfism caracteristic.

Tratament

1. **Dieta** - se exclud alimentele bogate în cupru (ficat, rinichi, nuci, scoici, fructe uscate, fasole, mazare uscată, ciocolată, cacao, ciuperci, pâine integrală).
2. **Tratamentul specific** constă în administrarea de chelatori de cupru**.**
   - **D-Penicilamina** scade afinitatea proteinelor pentru cupru, care se leagă de Penicilamina, fiind eliminat în urină.Doza uzuală este de 1000-1200 mg/zi, în 4 prize.

- Efecte adverse - febră, rash, greață, vărsaturi, anorexie, anemie aplastică, sindrom nefrotic, glomerolonefrita.
- În cursul tratamentului trebuie corectat deficitul de piridoxină, prin suplimentare cu 25 mg/zi.
- Eficiența tratamentuui se evaluează prin măsurarea cupruriei, care crește marcat la începutul tratamentului (peste 2000 ug/zi), scăzând după 3-4 luni sub 500 ug/zi, când se trece la doza de întreținere, care trebuie menținută toată viața.
- **Trientine** (trietilen tetramine dihidroclorid) - leagă cuprul, cu care formează un complex stabil. Se administrează la pacienți cu efecte adverse la Penicilamina. Este mai puțin eficient, dar mai bine tolerat. Doza este de 750-2500 mg/zi, în 3 prize.
- **Acetat de zinc** - determină sinteza în enterocite a unei proteine care leagă cuprul intracelular, reducându-i astfel absorbția, și crescându-i eliminarea digestivă (prin descuamarea în lumenul intestinal al enterocitelor)Se indică ca tratament de întreținere la pacienții care au răspuns la Penicilamina, și la cei care nu au răspuns satisfacator.
- **Transplantul hepatic** - este indicat în insuficiența hepatică fulminantă și ciroza hepatică decompensată, care nu răspund la tratamentul conservator, și la cei cu suferința neurologică severă, fără răspuns la tratament (în acest caz insa rezultatele sunt controversate).

Prognostic

Este în general foarte bun la bolnavii diagnosticați și tratați precoce, fiind rezervat la pacienții cu insuficiența hepatică fulminantă și hemoliza sau la cei la care tratamentul s-a instituit tardiv în cursul bolii.

Profilaxie

1. **Primară** - screning genetic - este necesar în perioada prenatală, în familiile în care parinții sunt heterozigoți, prin diagnostic molecular (dificil de efectuat însă, datorită dimensiunilor mari ale genei).
2. **Secundară** - se investighează toți membrii familiei unui bolnav cu boala Wilson, prin examen clinic, oftalmologic, teste hepatice, ceruloplasmina serică, cupremie, cuprurie, determinarea cuprului hepatic la PBH daca testele specifice sunt anormale. Scopul este inițierea terapiei specifice în timp util.

Hemocromatoza ereditară

Este o boală genetică de metabolism, cu transmitere autosomal recesivă, determinată de absorbția și consecutiv acumularea excesivă a fierului în organism. Este cea mai frecventă boala genetică intâlnita la populația albă.

Etiopatogeneza

Boala apare secundar creșterii absorbției intestinale a fierului, care conduce la acumularea acestuia în organism. Stocul normal de fier al organismului este de 3-5 g. Pierderile zilnice de fier sunt de 1-2 mg/zi (mai mari la femei din cauza menstrelor și în cursul sarcinii și alăptării) și sunt compensate de o absorbtie egala zilnica. Absorbția are loc în special la nivelul duodenului proximal, fiind reglata de nivelul seric al transferinei și al hepcidinei (o proteină sintetizata de hepatocitte, care reglează absorbția în funcție de saturarea depozitelor de fier). Intervine și o reglare eritrocitară a absorbției, atunci când există o stimulare a eritropoezei.

Pentru ca fierul să fie absorbit în duoden este necesara reducerea fierului feric (forma din alimente) în fier feros, la nivel duodenal, prin intermediul unei reductaze. Ulterior fierul este transportat din lumen în enterocit cu ajutorul unui transportor pentru metale (DMT-1), prin membrana apicală, și părasește enterocitul la nivelul membranei bazolaterale cu ajutorul altui transportor, feroporțina1. Fierul este preluat în circulația portală, legat de apotransferina. La nivelul ficatului, transferina serică se leagă de receptori membranari hepatocitari specifici (TIR-1 și TIR-2). Fierul poate fi extras din hepatocit cu ajutorul feroportinei 1. Cantitatea de fier absorbită depinde de cantitatea de DMT și feroportina 1 din enterocitele duodenale. Reglarea cantității de DMT și feroportina 1 se face proporțional cu concentrația celulară de fier.

Enterocitele duodenale exprima și proteina HFE, care formează un complex cu beta 2 microglobulina, complex care se leagă de TIR-1. Rolul HFE consta în favorizarea preluării din plasmă, prin intermediul TIR-1, a fierului plasmatic în enterocitele duodenale. Gena HFE, care codifică proteina HFE, este situată pe brațul scurt al cromozomului 6. Mutațiile ei compromit sinteza proteinei HFE, ceea ce duce la scăderea preluării de transferină de către enterocitele duodenale, cu scăderea polului celular de fier; consecutiv apare creșterea cantității de DMT-1 și feroportina în enterocite care determină creșterea absorbției de fier din lumen, chiar dacă depozitele de fier ale organismului sunt crescute. Acumularea de fier în organism determină suferințe pluriorganice severe. La nivel hepatic fierul crește formarea de radicali liberi de oxigen intrahepatocitari, ceea ce determină stres oxidativ și peroxidarea lipidelor, cu leziuni celulare, activarea celulelor stelate spre creșterea sintezei de colagen, cu accentuarea patologica a fibrogenezei. Consecința în timp este instalarea cirozei hepatice. Acțiunea toxica a fierului asupra ADN-ului hepatic crește riscul de apariție a cancerului hepatic.

Diagnostic

a. Tablou clinic

În funcție de stadiul bolii în momentul diagnosticului, variază de la cazuri asimptomatice până la forme severe de boală.

Debutul clinic apare mai frecvent în decadele 3-4 de viață, și mai frecvent la bărbați; la femei boala ia o alura mai blanda și apare mai tardiv, datorită pierderilor de sânge care apar în perioada premenopauză prin menstre și sarcină.

1. **Hepatomegalia** - este cvasconstantă; în forme avansate apar semnele și simptomele de ciroză hepatică.

2. **Suferința cadiacă** - determinată de instalarea unei cardiomiopatii, cu posibile tulburări de ritm și manifestări de insuficiența cardiacă congestivă.
3. **Suferință pancreatică** - apare la 30-60% din cazuri, manifestată prin diabet zaharat (clasic denumit 'diabet bronzat', datorită hiperpigmentației cutanate care apare la acești bolnavi).
4. **Pigmentația cutanată** - generalizată sau la nivelul regiunilor expuse la soare.
5. **Alte semne** - cardiomiopatie, hipogonadism, artropatie, hipopituitarism, porfiria cutanea tarda, astenie, dureri abdominale.

b. Diagnostic paraclinic

1. **Transaminazele** sunt crescute, uneori chiar la pacienții asimptomatici. Pot fi prezente alterările biochimice determinate de instalarea cirozei.
2. **Saturația în fier a transferinei**, determinată *a jeun* - depășește valoarea de 60% la bărbați și 50% la femei.
3. **Capacitatea totala de legare a fierului** peste 200 ug/dl este sugestivă pentru hemocromatosă.
4. **Sideremia** peste 200 ug/dl - nu este un test specific, dar ajută diagnosticul în coroborare cu celelalte anomalii biochimice.
5. **Feritina** peste 150 ug/dl la bărbați și 120 ug/dl la femei (în general valori de ordinul miilor) - este, ca și sideremia, nespecifica (crescând și în boli inflamatorii, hepatita alcoolică, neoplazii, hepatita cronică C), dar este utilă în stabilirea diagnosticului.
6. **Conținutul hepatic în fier**, determinat calitativ, prin colorația Perls, și cantitativ, pe specimenul obținut prin PBH. Se calculează indicele hepatic al fierului, care reprezintă raportul între concentrația hepatică a fierului și vârsta bolnavului (HII). O valoare de peste 1,9 a HII este un criteriu diagnostic important.
7. **PBH** determină stadiul fibrozei și eventuala dezvoltare a cirozei hepatice. Nu are indicație diagnostică absolută, scopul ei fiind determinarea prognosticului, prin evidențierea modificarilor histopatologice. Severitatea fibrozei crește proporțional cu vârsta pacientului, indicația PBH fiind de stabilire a prognosticului bolii la pacienții peste 40 de ani, consumatorii de alcool, bolnavi cu teste hepatice anormale.
8. **Diagnosticul molecular, prin analiza ADN** - este în prezent standardul de aur.

Evoluție, complicații

Fără tratament, boala evoluează spre ciroza hepatică cu complicațiile sale, diabet zaharat și cardiomiopatie, care constituie complicatiile HC. La barbatii cu HC, carcinomul hepatocelular este de 200 de ori mai frecvent decât în populația generala.

Diagnosticul diferențial

Se face cu alte cauze de ciroza hepatică, cardiomiopatie sau diabet zaharat, și cu alte cauze de supraâncărcare cu fier a organismului.Există alte cauze genetic determinate de hemocromatoza, prin mutații la nivelul altor gene decât în HC ereditară,

mult mai rare, și hemocromatoze secundare (în anemii hemolitice cronice, anemii sideroblastice, sau de cauză iatrogenă - administrare abuzivă de fier, sau transfuzii în exces). De asemeni hepatopatia alcoolică, hepatita cronică cu virus C și B, porfiria cutanea tarda, steatoza hepatică pot fi cauze de exces de fier în organism.

Tratament

1. Constă în **flebotomii repetate**, fiind indicat și la pacienții asimptomatici, supraîncărcarea cu fier ducând și la aceștia la instalarea cirozei și a diabetului zaharat.Tratamentul nu amelioreaza insa evolutia unei ciroze instalate.Scopul este reducerea depozitelor de fier ale organismului.

Se efectueaza inițial săptămănal, cu extragerea a cate 250 ml sânge/ședință (cantitate care conține 200-250 mg de fier), pâna când transferina scade sub 50% iar feritina sub 50 ng/ml. Ulterior, se fac flebotomii la 2-4 luni, sub controlul valorilor transferinei și feritinei.

2. În ciroza hepatică decompensată se indică **transplantul hepatic** (cu o speranță de viața posttransplant mai mică decât în alte hepatopatii, datorită prezenței cardiomiopatiei.

Profilaxie

Se face prin inițierea flebotomiei la pacienții asimptomatici.Aceștia sunt depistați prin screening familial, populațional sau la consultații de rutina, prin anamneza și depistarea unor anomalii biochimice la testele hepatice care impun investigații specifice.

În familiile în care există un bolnav cu HC, se face screening familial, prin determinarea transferinei *a jeun* și a feritinei, și prin diagnostic molecular la toate rudele de gradul 1. Dacă există valori crescute ale transferinei și feritinei și/sau un genotip caracteristic, se inițiaza flebotomiile.

Deficitul de alfa-1 antitripsină

Este o boală genetică cu transmitere autosomal dominantă, care determină clinic suferința hepatică și/sau pulmonară.

Etiopatogenie

Alfa-1 antitripsina este o alfa-1 globulina serică, sintetizată la nivel hepatic. Are rol de inhibiție a enzimelor proteolitice care conțin serina, care sunt eliberate de neutrofilele activate în cursul procesului de inflamație (care cea mai importantă este elastaza neutrofilică).

Concentrația plasmatică normală este de 150-300 mg/dl și crește de 3-5 ori în boli inflamatorii sau leziuni tisulare, fiind un reactant de faza acută, ca și în timpul tratamentului cu anticonceptionale și în sarcină

Alfa-1 antitripsina are peste 100 de variante, care sunt determinate de mutații genetice și pot fi evidentiațe la electroforeza sau prin analiza ADN. Variantele de alfa-1

antitripsina separarate pe baza mobilitații electroforetice sunt notate prin literele alfabetului. Cea mai comuna variantă în populație - varianta M - migrează într-o zonă intermediară a elecroforezea,varianta Z migrează intro-un punct inalt al electroforezei. În funcție de funcționalitatea alfa-1 antitripsinei, există variante normale (M), care se asociază cu o concentrație serică și o funcție normală a alfa-1 antitripsinei, variante deficitare (cea mai comună este Z, asociată cu boala hepatică și pulmonară), în care apare scăderea concentrației serice a AAT, variante nule, în care AAT nu se decelează în ser, însoțite de boală pulmonară precoce instalată, și variante disfunctționale, în care AAT își pierde funcția normală de inhibiție a elastazei, inhibând alte proteaze (trombina), cu sindrom hemoragic sever consecutiv

Există subiecți homozigoți sau heterozigoți pentru diversele variante, având concentrații serice diferite de AAT.

Suferința hepatică în deficitul de AAT este determinată de acumularea AAT anormale în reticulul endoplasmatic al hepatocitelor. Este prezentă cel mai frecvent la subiecții cu fenotip PIZZ (homozigoti). Proteinele anormale sunt recunoscute în reticulul endoplasmatic și retinuțe, prin semnale date de proteine de control al calității produșilor de sinteza hepatocitară, acumulându-se progresiv. Acumularea de AAT anormală în reticulul endoplasmic determină o reacție autofagică la nivelul hepatocitului, ca mecanism de apărare la acumularea de proteine anormale, dar care determină și distrucția altor organite celulare, în primul rand a mitocondriilor ceea ce duce la un stress oxidativ asupra celulei hepatice.

Morfopatologie

Există modificări de tip necroinflamator hepatic, fibroza periportală sau ciroza hepatică. La subiecții PIZZ, atrage atenția prezența în reticulul endotelial al hepatocitelor a unor incluziuni eozinofile rotunde sau ovalare, diastazo-rezistente, care se coloreaza cu coloratia Schiff. Sunt prezente predominent în hepatocitele periportale, dar și în celulele Kupffer și celulele canaliculelor biliare.

Diagnostic

a. Tablou clinic

În general la copil există numai suferința hepatică pe când la adult se poate asocia și suferința respiratorie.

1. Debutul clinic al **suferinței hepatice** poate apare la varste diferite. Afectarea hepatică este maximă la subiecții homozigoți PIZZ, dar apare și la heterozigoți. La nou născut și în primele luni de viața poate exista icter prelungit cu hiperbilirunemie conjugată moderată și hepatomegalie, citoliza hepatocitara, eventual sindrom hemoragipar. Rar apare insuficiența hepatică fulminantă, ciroza hepatică sau icter colestatic.
   La copil, hepatita cronică are frecvent evoluție asimptomatică, cu alterare discretă a testelor funcționale hepatice și hepatomegalie. Rar există tablou clinic de ciroză decompensată cu complicațiile ei.

La adult, hepatopatia se manifestă ca hepatită cronică sau ciroza sau carcinom hepatocelular.Frecvența maximă de depistare este la bărbați, în decadele 5-6 de viață.

2. **Suferința pulmonară** se manifestă ca emfizem pulmonar, exprimat prin dispnee, wheezing, tuse și infectții respiratorii recidivante).Debutul este în general în decada 3 de viață dar poate apare și mai tarziu.

b. Explorări paraclinice

1. **Suferința hepatică** se explorează prin teste hepatice și imagistice comune pentru diagnosticul hepatitei cronice.

PBH - este obligatorie pentru diagnostic.Marca histologică a bolii sunt incluziunile eozinofile Schiff pozitive.

Determinarea concentrației serice a AAT, și electroforeza în gel de agar, la ph acid, pentru separarea variantelor AAT.

Analiza ADN nu este necesară pentru diagnostic; permite cunoașterea mutației genice.

2. **Suferința pulmonară** se explorează prin examen radiologic și explorări funcționale respiratorii.

Complicații

Ale cirozei hepatice, inclusiv grefarea carcinomului hepatocelular.

Ale bolii respiratorii - apariția de infecții respiratorii recidivante, pneumotorax și instalarea cordului pulmonar cronic.

Diagnostic diferențial

Se face cu alte cauze de hepatită cronică și ciroza și alte cauze de boală pulmonară cronică obstructivă.

Tratament

1. Este patogenetic și simptomatic pentru boala hepatică.Evoluția spre ciroză hepatică decompensată impune indicația de transplant hepatic.
2. Pentru boala respiratorie - se interzice fumatul, care accelerează evoluția emfizemului, prevenția și tratamentul prompt al infectțiilor respiratorii, care de asemeni agravează evoluția. La bolnavii cu emfizem se poate face tratament substitutiv cu AAT (prolastina, în administrare i.v. sau în aerosoli), care ameliorează boala respiratorie, fara a avea efect asupra celei hepatice. Transplantul pulmonar este indicat în stadii severe ale insuficienței respiratorii.

Profilaxia

Primară - se face în familiile cunoscute în care părinții sunt heterozigoți.Se efectuează masurarea AAT în sângele din cordonul ombilical sau analiza AND la puncția trofoblastică.

Hepatite medicamentoase

Ficatul este sediul principal de metabolizare al medicamentelor.

Boala hepatică indusă medicamentos este o reacție adversă hepatică la un medicament, confirmată histologic, dupa definiția Asociației Internaționale de Studiu a Ficatului.

Boala hepatică cronică indusă medicamentos - leziunea hepatică cronică, constă într-o leziune hepatică prezentă minim 3 luni, confirmată histologic.

Orice medicament poate determina afectare hepatică.

Patogeneza

Ficatul este locul principal al metabolismului medicamentelor. Aceasta are loc în sistemul enzimatic al citocromului P450, de la nivelul reticulului endoplasmatic. Majoritatea medicamentelor sunt substanțe lipofilice, fiind eliminate dupa biotransformare la nivelul ficatului. Un rol major în metabolizarea hepatică a medicamentelor îl au integritatea fluxului hepatic sanguin și a metabolismului celular hepatocitar. Relația dintre ele exprima clearence-ul hepatic (definit ca volumul de sange complet epurat de medicament în unitatea de timp)

Citocromul P450 - este un sistem ensimatic format din mai multe hemoproteine inrudite, cu functii mixte de oxidare, localizat în microzomii hepatici. Sistemul determină oxidarea produșilor lipofilici (deci a majoritații medicamentelor), cu formare de metaboliți care sunt fie eliminați fie conjugați pentru transformare în substante hidrofile (cu grupe glucuronil sau sulfat) sau prin transformare în acid mercapturic.

Mecanismele de detoxifiere constau în:

- conjugare cu acid glucuronic, sau sulfatare - cu obținerea de produși netoxici care vor fi eliminați;
- transformare în acid mercapturic cu ajutorul glutation-S transferazei;
- acetilare, metilare, conjugare cu aminoacizi (glicina, taurina, glutamina).

În cursul metabolizării, de formează metaboliți toxici reactivi ai medicamentului, cu efect nociv asupra structurii și/sau funcției hepatocitului.Efectele lor adverse pot fi directe sau mediate imun (mecanism de sensibilizare cu efect toxic hepatic). Apariția leziunilor hepatice prin mecanism imun necesită o latență de 1-5 săptămâni de la debutul administrării.

Severitatea efectului medicamentos ține de toxicitatea intrinsecă a medicamentului (exemplu: tuberculostatice, anestezice) și de factori individuali (vârsta înaintată, sex feminin, stare de nutrție, utilizarea concomitentă a altor medicamente hepatotoxice).

Clasificarea leziunilor hepatice produse de medicamente:

1. Leziuni toxice directe (previzibile, adevarat toxice) - sunt determinate de medicamente cu potențial toxic cunoscut (ex. paracetamol). Leziunile sunt în funcție de doza și de rata metabolizarii.

Există 2 tipuri de mecanism toxic:

- direct, având ca efect necroza și/sau steatoza hepatică determinata de medicament sau un metabolit al lui sau

- indirect - prin alterarea unor funcții vitale celululare, prin legarea covalentă a medicamentului sau metaboliților săi de proteine celulare cu rol în funcția celulară, pe care o alterează.

Leziunile toxice directe apar la 24-48 de ore de la administrarea medicamentului. Pot fi reproduse experimental.

2. Leziunile idiosincrazice(imprevizibile)sunt mai frecvente.

Acționeaza prin 2 tipuri de mecanisme:

- imnunoalergic;
- prin legarea medicamentului sau metaboliților săi la proteinele celulare, care devin antigenice, urmat de activarea sistemului imun umoral (producere de anticorpi) sau celular (sensibilizarea limfocitelor T);
- metabolic - datorită existenței unor căi metabolice anormale care duc la producerea de metaboliți toxici (deficite enzimatice individuale).

Leziunile idosincrazice apar dupa o latență variabilă (de la foarte scurtă la zile-săptămâni); nu pot fi reproduse experimental.

Morfopatologie

Leziunile hepatice induse de medicamente iau forme multiple.

a. Leziunile acute pot fi subîmpărțite în:

1. Leziuni citotoxice - de la degenerare hepatocitară până la necroze întinse (sunt determinate de halotan, fenilbutazona, izoniazida, alfa-metildopa, paracetamol, sulfonamide, etc.);
2. Leziuni colestatice - de la colestaza hepatocelulara pâna la leziuni de ducte biliare (alloprurinol, eritromicină, clorpromazină, eritromicină);
3. Leziuni mixte citotoxice și colestatice;
4. Steatoza hepatică macroveziculară (metotrexat, glucocorticoizi) sau microveziculară (tetraciclina, acid valproic);
5. Granuloame - formate din celule epitelioide, gigante și limfocite în coroana dispuse periferic - determinate de fenilbutazona, allopurinol, chinidina;
6. Leziuni vasculare - sindromul Budd-Chiari (tromboza venelor suprahepatice) - anticoncepționale.

b. Leziunile cronice se împart în:

1. Lezini de hepatită cronică activă;
2. Steatoza;
3. Fibroza (vitamina A, amiodarona, metotrexat, halotan, clorpromazina);
4. Tumori hepatice-adenom, hiperpeplazie nodulară focală, carcinom hepatocelular;
5. Leziuni canaliculare biliare - rarefierea ductelor biliare, colangiocarcinom;
6. Litiaza biliară;
7. Hipertensiune portală;
8. Pelioza hepatică (dilatarea sinusoidelor, cu formare de cavități pline cu sânge și mărginite de hepatocite) - tamoxifem, azatioprina, contraceptive, steroizi;
9. Boala veno-ocluzivă (chimioterapice);
10. Angiosarcom.

Tablou clinic

Bolnavii pot fi asimptomatici, prezentând numai anomalii de laborator, pâna la hepatita acută cu insuficiența hepatică fulminantă și deces sau leziuni cronice de tip ciroza hepatică.

Pot fi prezente manifestări sistemice (mialgii, artralgii, febră, adenomegalii, erupții cutanate.

1. **Hepatita acută** - poate fi produsă de alfametildopa, izoniazida, allopurinol, paracetamol, etc. Debutează cu astenie, fenomene dispeptice (grețuri, vărsături). Se produce mai frecvent prin mecanism toxic direct. Din punct de vedere histologic există diferite grade de necroză hepatocitară asociată sau nu cu colestaza, leziuni inflamatorii, steatoză macroveziculară, leziuni granuloamatoase. Severitatea variază de la forme asimptomatice, detectate doar datorită modificărilor biochimice și forme fulminante, cu insuficiență hepatică (sindrom hemoragipar, encefalopatie, cu evoluție spre exitus în marea majoritate a cazurilor). Evoluția hepatitelor acute medicamentoase este de regulă favorabilă, cu excepția formelor fulminante, care necesită transplant hepatic.
2. **Hepatita colestatică** - evoluează cu icter, prurit, scaune acolice, urini colurice, hepatomegalie. Este determinată de clorpromazina, fenotiazine, carbamazepina. Biochimic există sindrom de colestază insoțit de citoliza discretă/moderată. Evoluția este de obicei favorabilă după întreruperea medicației; există cazuri în care colestaza persistă peste 2 ani de la întreruperea medicației.
3. **Hepatita mixtă** - cu leziuni de colestază și citoliză asociate - este produsă de fenilbutazonă, fenitoin, sulfonamide.
4. **Colestaza pura hepatică** - există leziune unică de tip colestază, prin afectarea de către medicament a excreției biliare. Este produsă de anticoncepționale, steroizi anabolizanți, estrogeni. În general evoluează favorabil după întreruperea medicamentului.
5. **Steatoza hepatică** - poate fi macro- sau microveziculară. Steatoza macroveziculară are evoluttie benignă în general; este determinată de alterarea lipidelor intrahepatocitare. Există însă posibilitatea de evoluție spre steatohepatita nonalcoolică. Steatoza microveziculară este produsă de tetraciclină, acid valproic, aspirină în doze mari. Poate determina insuficiența hepatică letală, asociată cu afectare renală și pancreatică. Cauza incriminată este inhibiția beta- oxidarii mitocondriale de către medicament.
6. **Granulomul hepatic** (hepatita granulomatoasă) - apare după allopurinol, amoxiclav, chinidina, clorpropamida, alfametildopa, diazepam, diltiazem, sulfasalazina, etc. La PBH se depistează granulom hepatic fără cazeum. Poate evolua subclinic sau ca o boală sistemică (cu febră, mialgii, artralgii, rush), cu semne de afectare hepatică (icter, hepatomegalie, sd dispeptic).
7. **Hepatita cronică și ciroza hepatică** - sunt determinate de nitrofurantoin, oxifenisatin, alfametildopa, vitamina A, etc. Se dezvoltă în condițiile administrării cronice a medicamentului la bolnavi la care leziunile inițiale nu au fost depistate.

8. **Colestaza hepatică cronică** - este determinată de ajmalina, clorpromazina, haloperidol, etc. Este caracterizată prin sindrom de colestaza, clinic și biochimic, care persistă peste 6 luni. Mecanismul este imun. Histologic, seamană cu ciroza biliară primitivă; se remarcă dispariția canaliculelor biliare intrahepatice.
9. **Tumori hepatice** - pot fi benigne, adenoame hepatice (după anticoncepționale, steroizi anabolizanți), hiperplazia nodulară focală (după anticoncepționale) sau maligne - carcinom hepatocelular după anticoncepționale, steroizi anabolizanți, angiosarcom (după thorotrast - substanța de contrast), colangiocarcinom (după steroizi).
10. **Fibroza hepatica** - determinată de vitamina A, metotrexat. Poate conduce hipertensiune portală. Prin depunerea de fibrile de colagen în spațiile Disse cu 'capilarizarea' sinusoidului.
11. **Afectarea vasculară hepatică** - după citostatice și contraceptive poate apare sd Budd-Chiari, cu tromboza venelor suprahepatice, cu evoluție deseori letală, marcată de instalarea unei insuficiențe hepatice acute, însoțită de dureri abdominale, ascită, hepatomegalie. O altă leziune vasculară posibilă este boala venoocluzivă, prin obstrucția venelor centrolobulare, care apare dupț imunosupresoare administrate posttransplant de organ.

Diagnostic

Pentru suspectarea etiologiei medicamentoase esentială este anamneza. De asemenea intervalul de timp între oprirea administrării unui medicament și debutul afectării hepatice - un interval de peste 8-10 săptămâni exclude în principiu o hepatită medicamentoasă.

Explorarile biochimice sunt nespecifice, punând în evidența afectarea hepatică de tip citoliza (în general valori mari ale transaminazelor, uneori compatibile cu o hepatită acută virală), colestază sau mixtă. În leziunile medicamentoase de tip idiosincrazic poate exista leucocitoza și eozinofilie. În cazul leziunilor cu patogenie imuna se pot determină anticorpii antimedicament sau antimetabolit, anticitocrom P450, autoanticorpi și complexe imune și sensibilizarea limfocitelor (testul de transformare blastică a limfocitelor și testul de inhibiție a migrării leucocitare în prezența medicamentului), autoanticorpi microsomali hepatici și renali.

Tratament

Întreruperea medicamentului cauzator este esențiala; poate fi suficientă pentru recuperarea funcției hepatice.

Glucocorticoizii, folosiți pentru acțiunea antiinflamatoare, au un efect controversat.

În afectarea hepatică determinata de acetaminofen(paracetamol),pentru ameliorarea metabolismului hepatic se pot folosi donatori de glutation(acetilcisteina).Este utila în administrare precoce, în primele 4-15 ore .

În leziunile de colestază cronică, se asociază și tratamentul sindromului de malabsorbție.

În funcție de evoluția bolii se administrează hepatotrofice, stabilizatoare ale membranei celulare, iar cazurile severe cu mare insuficiență hepatică au indicație de transplant hepatic.

Profilaxie

În cazul unei hepatite medicamentoase în antecedente, bolnavului nu i se mai administrează medicamentul cauzator pe tot parcursul vieții, leziunile hepatice putând apărea la următoarea administrare la doze mai mici și cu gravitate mult mai mare decât la precedenta administrare.

Trebuie evitate medicamentele cu potențial hepatotoxic crescut, mai ales la bolnavi cu afectare anterioară hepatică, și asocierile de medicamente hepatotoxice, ca și asocierea de medicamente hepatotoxice cu cele care determină inducție enzimatică pe citocromul P450.

În cazul medicamentelor care determină epuizarea stocului de glutation, se recomandă administrarea profilactică de acetilcisteina.

Hepatite toxice

Sunt determinate de diferite substanțe potențial hepatotoxice, care pot intra în contact cu organismul din mediul înconjurător, prin expunere accidental sau în scop suicidar, sau prin alimente sau apă contaminate.

Etiologie

Sunt subîmpărțite în substanțe hepatotoxice:

1. **De natură organică** - pot fi naturale sau sintetizate chimic. Cele naturale au origine bacteriana (toxina botulinică a Clostridium botulinus, ceruleida produsa de B.cereus, etionina produsă de E.Coli), ciuperci (aflatoxine), dimetilnitrosaminele produse de bacteriile intestinale cu efect hepatotoxic și carcinogen hepatic, produse de plante (pirolizidine, cicazina, safrol). Cele sintetizate sunt medicamente, compuși aromatici clorurați.
2. **De natura anorganică** - în special metale - arsenic, fosfor, fier, cupru, beriliu, ioduri.

Contactul cu toxicul se face, în cazul toxicelor naturale, prin ingestia lor (ex.ciuperci din specia Amanita Phaloides, cereale contaminate cu aflatoxina, alimente contaminate accidental cu Bacilus cereus). În cazul substanțelor sintetizate chimic, contactul poate avea loc la locul de munca (solvenți organici), expunere accidentală, poluarea chimică a alimentelor (fungicide) sau a apei (hexaclorbenzen), a mediului inconjurător (dimetilnitrozamina în mediul urban), ingerare în scop suicidar (ex. fosfor alb).

Patogeneza

Este similară cu a hepatitelor medicamentoase, substanțele toxice fiind împărțite, în funcție de mecanismul de acțiune, în hepatotoxice intrinseci (care determină leziunile

dependent de doza de toxic) și hepatotoxice cu acțiune prin idiosincrazie (care determină leziunile prin mecanism de tip metabolic sau imunoalergic).

În cazul leziunilor hepatotoxice intrinseci, acestea determina hepatite toxice, la scurt timp de la expunere. Leziunile determinate de ele sunt de tip citolitic sau tip steatoza microveziculară; leziunile sunt predictibile, doza-depedente și pot fi reproduse experimental. Substanțele hepatotoxice intrinseci actionează asupra ficatului fie direct, determinând producerea de leziuni hepatocitare definitive la nivel membranar sau al organitelor citoplasmatice, în primul rând la nivelul mitocondriilor. Cele mai frecvent intâlnite sunt tetraclorura de carbon, tetracloretanul și brombenzenul. Hepatotoxicele intrinseci care acționeaza indirect o fac prin modificarea metabolismului celular sau legare covalentă de molecule intracelulare, pe care le modifica.In aceasta categorie intră toxinele ciupercilor (amanitina, aflatoxina B1). În final, prin ambele mecanisme, se ajunge la moarte celulară, prin apoptoza sau necroza celulară.

Morfopatologie

Hepatotoxicele pot determina următoarele tipuri de leziuni:

1. Necroza cu dispoziție caracteristică, zonală: cel mai frecvent este afectată zona 3 acinară (centrolobulară) - determinată de tetraclorura de carbon, amanitina, dioxina. Afectarea venei centrolobulare poate duce la asocierea cu boala venoocluzivă. Necroza izolată în zona 1 acinară este mai rară, după arsenic, aflatoxine, etc.

2. Steatoza microvezicularăă sau macroveziculară este determinată de tetraclorura de carbon, alfa-amanitina, tetracloretan, toxina B.cereus (ceruleida).

3. Ciroza hepatică toxică a fost determinată experimental prin expunere repetată la doze nonletale de tetraclorura de carbon,aflatoxine, benzen, tetracloretan, etc.

4. Mai pot exista modificări de boala venoocluzivă, hiperplazie nodulară regenerativă, pelioza hepatică.

5. De asemeni există siguranța asocierii între expunerea la aflatoxina B1 și carcinomul hepatocelular și a legăturii dintre expunerea la arsenic sau clorura de vinil și dezvoltarea angiosarcomului hepatic.

Tablou clinic

Pot fi asimptomatici, prezentând numai modificari biochimice sau să dezvolte un tablou de suferință hepatică acută, subacută sau cronică.

1. Afectarea hepatică acută

a. Insuficiența hepato-renală acută. Apare în intoxicația cu Amanita Phalloides, tetraclorură de carbon, săruri de fier sau cupru. Debutul este prin dureri abdominale, grețuri, vărsături, fenomene neurologice, urmând o fază de acalmie relativă după care apar manifestarile de insuficiență hepatică și renală.

Biochimic, creșterea transaminazelor este precoce, din primele 24 de ore, hiperbilirubinemie, eventual tulburări de coagulare.

b. **Insuficiența hepatică acută cu steatoza microveziculara** - determinată de hipoglicina (boala vărsăturilor jamaicane), aflatoxina B1, cereulida (B.cereus), etc. Debutează cu manifestări datorate afectării acute pancreatice (grețuri, dureri abdominale, vărsături), alterarea stării de conștiență până la coma și convulsii. Există sindrom de citoliză hepatocitară, hiperamoniemie, hipoglicemie. Mortalitatea este foarte mare.

c. **Insuficiența hepatică acută asociată unor insuficiențe multiorganice**.Apare după arsenic, insecticide, săruri de thaliu în doze mari. Există afectare pluriorganica-hepatică, renală,neurologică, gastrointestinală.In general sunt letale.

d. **Colestaza acută intrahepatică-**apare dupa mixtura de ulei de rapiță și anilină, paraquat, toluen. Există icter febril și dureri abdominale.

2. Afectarea hepatică (necroza) subacută

După expunere prelungită la dinitrotoluen, tetracloretan. Icterul apare tardiv, ulterior se dezvoltă semnele de ciroza hepatică decompensată cu evoluție în câteva luni.

3. **Boala venoocluzivă** - apare după expunere la alcaloizi din plante (Senecio, Heliotropum, Crotolaria). Boala poate fi acută, subacută sau cronică, în funcție de doza ingerată și durata expunerii la toxic. Evoluează cu ascită, hepatomegalie, icter și semne de hipertensiune portală, uneori vărsături și diaree.

4. **Afectarea hepatică cronică.** Ciroza hepatică poate fi urmarea unei expuneri de lungă durată la tetraclorura de carbon sau arsenic. Poate apărea și dupa o intoxicație acută cu ciuperci. Expunerea prelungită la clorura de vinil și derivați arsenicali poate duce la hipertensiune portală noncirotică (scleroza hepatoportală).

Expunerea la Aflatoxina B1 determină risc de carcinom hepatocelular, iar cea la clorura de vinil și arsenic la riscul apariției angiosarcomului.

Diagnostic

Anamneza - expunerea profesionala sau accidentală, timpul de expunere.

Examene de laborator

- teste hepatice funcționale, hemoleucograma, ionograma, uree, creatinină, glicemie, coagulogramă.
- determinarea markerilor virali pentru diagnosticul diferențial cu o hepatita virală.

Examene toxicologice - pentru evidențierea substanței toxice și a concentrației serice.

Explorari imagistice - ecografia standard și Doppler, CT abdominal, endoscopia - pentru urmărirea dimensiunilor și structurii hepatice și a eventualelor semne de hipertensiune portală.

Tratament

Esențiala este intreruperea totala a expunerii la toxic, urmat de decontaminare, când este cazul, și instituirea mijloacelor terapeutice de susținere.

Bolnavii sunt internați în secții de terapie intensivă, fiind urmărite corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice și acidobazice, a tulburărilor metabolice (în special hipoglicemia), tulburărilor coagulării, menținerea echilibrului hemodinamic.

Pentru ameliorarea oxigenării la nivel celular se administrează N-Acetilcisteina (antidot specific în intoxicatia cu acetaminofen), prostaciclina sau epoprostenol în intoxicația cu tetraclorura de carbon.

Hepatite autoimune

Forme clinice

Tipul I. Este caracterizat prin prezenta în ser a ANA și/sau a ASMA. Se asociază cu haplotipurile HLA-DR3 și DR4.

Apare predominent la sexul feminin (80%) și are o distribuție bimodală în funcție de vârsta. În aproximativ 49% din cazuri e asociată cu alte afecțiuni autoimune: tiroidita, boala Graves, rectocolita ulcerohemoragică, artrita reumatoida, anemie Biermer, purpura trombocitopenica idiopatică, eritem nodos.

Autoantigenul specific în HAI tip I este ASPGR. Anticorpii anti-ASPGR au valoare diagnostică și prognostică, titrul lor fiind direct proporțional cu activitatea inflamatorie, iar persistența lor sub tratament este asociată cu recidiva la înteruperea acestuia.

Tipul II. Se caracterizează prin prezența în ser a antocorpilor anti-LKM1. Apare mai ales la copii între 2 și 14 ani (doar 20% sunt adulți). Este frecventă asocierea cu afecțiuni autoimune extrahepatice.

Autoantigenul țintă în HAI tip II este monooxigenaza citocromului P-450 II D6. Prognosticul este nefavorabil, față de HAI tip I, cu rată mare de evoluție rapidă spre ciroză sub tratament.

Tipul III. Se caracterizează prin prezența anticorpilor anti-SLA, având ca țintă citokeratina 8 și 18.

Tratament

Constă în administrare de corticoizi, singuri sau asociați cu azatioprina. Tratamentul steroidian ameliorează manifestarile clinice și histologice și crește supraviețuirea în HAI. Răspunsul prin remisiune sub tratament este de 60-90%. Tratamentul se instituie chiar în prezența cirozei hepatice complicate sau a fibrozei hepatice (47, 48 din 1).

Categorii de pacienți cu HAI cu indicație absolută de tratament:

- bolnavi simptomatici cu transaminaze de peste 10 ori valoarea maximă a normalului;
- bolnavi simptomatici cu transaminaze crescute de peste 5 ori valoarea superioară a normalului și gamaglobuline peste 2 ori valoarea superioară a normalului;
- prezența la PBH a necrozelor acinare și în punte.

În restul cazurilor indicația de tratament trebuie individualizată.

Tratamentul imunosupresor nu este indicat în cazul bolnavilor asimptomatici cu modificări ușoare de laborator și la PBH (care trebuie urmăriți pentru detectarea progresiei bolii, care determină indicația de tratament).

Tipuri de tratament: monoterapia cu prednison 40-60 mg/zi, sau tratament combinat prednison 20-30 mg/zi asociat cu azatioprina 50-100 mg/zi.

Dozele mai mari de prednison și administrarea pe termen lung (peste 18 luni) în monoterapie au efectele adverse semnificative-obezitate, facies ‘în luna plină’, hirsutism, acnee, diabet zaharat, osteopenie sau osteoporoza, hipertensiune arterială, cataractă, psihoze, peste 13% din pacienți necesitând întreruperea terapiei din acest motiv. Regimul asociat prednison + azatioprina este tratamentul preferat, având o rata de efecte adverse mult mai mică decât monoterapia. Azatioprina poate determina și ea efecte adverse redutabile: hepatita colestatică, citopenie, pancreatită, grețuri, vărsături, boala venoocluzivă, risc de boli maligne, risc teratogen (este obligatorie contracepția în cursul tratamentului). Tratamentul se prelungește până la obținerea remisiunii bolii sau când se constată lipsa de răspuns.

Raspunsul terapeutic complet constă în normalizare clinică, scăderea valorilor AST la maxim 1,5-2 ori valoarea maximă a normalului, normalizarea celorlalte teste hepatice, inclusiv a gamaglobulinelor, activitate necroinflamatorie minimă la PBH. Este obținut la 87% din pacienți la 3 ani de la inițierea terapiei. Se obține în general după minim 1 an de tratament.

Există și posibilitatea unui răspuns incomplet sau a lipsei de răspuns la tratament, ca și a recidivei după remisiune, la întreruperea tratamentului (la 50% din pacienți după 6 luni de la înteruperea tratamentului). În cazul recidivelor, se poate opta pentru tratament imunosupresor de întreținere sau intermitent (întrerupt în momentul obținerii remisiunii).

La pacienții cu răspuns incomplet sau lipsă de răspuns se pot administra ciclosporina, tacrolimus, micofenolat mofetil, acid ursodeoxicolic, metotrexat, ciclofosfamida

Tratamentul în stadiul decompenat al HAI care nu răspund la imunosupresoare este transplantul hepatic. Supraviețuirea la 5 ani posttransplant este de 83%. Recidiva posttransplant apare în 10-40% din cazuri la 10 ani postoperator.

Bibliografie selectivă

Andreani T., Serfaty L., Mohand D. et al, *Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome*. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2007; 5:636-641.

Bruno S., Stroffolini T., Colombo M. et al, *Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study*. Hepatology, 2007; 45:579-587. This retrospective study showed that achievement of SVR can prevent progression from compensated to decompensated cirrhosis but not prevent HCC development in patients with HCV-related cirrhosis.

Chang T.T., Gish R.G., de Man R. et al, *A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B*. N. Engl. J. Med., 2006; 354:1001-1010.

Chu C.M., Liaw Y.F., *Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2007; 133:1458-1465. This study showed that male gender, HBV genotype C and age (> 40) years at HBeAg seroconversion were predictors of reactivation following HBeAg seroconversion.

Dalgard O., Bjoro K., Ring-Larsen H. et al, Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. Hepatology, 2008; 47:35-42.

Everson G.T., Hoefs J.C., Seeff L.B. et al, Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: lessons from the HALT-C trial. Hepatology, 2006; 44:1675-1684.

Forestier N., Reesink H.W., Weegink C.J. et al, *Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C*. Hepatology, 2007; 46:640-648. This study demonstrated in-vivo antiviral activity of telaprevir, an HCV protease inhibitor. In addition, it showed that pegIFN and telaprevir is more effective in suppressing HCV replication than telaprevir alone, and virologic breakthrough and selection of drug-resistant mutations may occur with telaprevir monotherapy.

Fung S.K., Chae H.B., Fontana RJ. et al, *Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B*. J. Hepatol., 2006; 44:283-290.

Gish R.G., Lok A.S., Chang T.T. et al, *Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2007; 133:1437-1444. This study provided evidence that extension of entecavir treatment from 48 to 96 weeks results in an increase in the proportion of patients with virologic and biochemical response.

Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J. et al, *Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years*. Gastroenterology, 2006; 131:1743-1751. This randomized study showed that long-term adefovir treatment – up to 5 years – is effective in suppressing HBV replication but the rate of adefovir-resistant mutations increases to 29%.

Hepatitis A vaccine recommendations. Pediatrics, 2007; 120:189-199.

Hui C.K., Leung N., Shek T.W. et al, *Sustained disease remission after spontaneous HBeAg seroconversion is associated with reduction in fibrosis progression in chronic hepatitis B Chinese patients*. Hepatology, 2007; 46: 690-698. This study provided evidence that liver disease improves after HBeAg seroconversion.

Hui C.K., Leung N., Yuen S.T. et al, *Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase*. Hepatology, 2007; 46:395-401. This study showed that most patients in the immune-tolerant phase have good prognosis and minimal or no fibrosis.

Iloeje U.H., Yang H.I., Jen C.L. et al, *Risk and predictors of mortality associated with chronic hepatitis B infection*. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2007; 5:921-931.

Kieffer T.L., Sarrazin C., Miller J.S. et al, Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. Hepatology, 2007; 46:631–639.

Kumar M., Satapathy S., Monga R. et al, A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. Hepatology 2007; 45:97-101. This randomized study provided evidence that lamivudine treatment did not provide any benefit in patients with acute hepatitis B.

Lai C.L., Shouval D., Lok A.S. et al, *Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B*. N Engl J Med, 2006; 354:1011-1020.

Lampertico P., Vigano M., Manenti E. et al, *Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients*. Gastroenterology, 2007; 133:1445-1451.

Lok A.S., McMahon B.J., *Chronic hepatitis B*. Hepatology, 2007; 45:507-539. This review provided updated recommendations and guidelines for treatment of chronic hepatitis B.

Lutchman G., Danehower S., Song B.C. et al, *Mutation rate of the hepatitis C virus NS5B in patients undergoing treatment with ribavirin monotherapy*. Gastroenterology, 2007; 132:1757-1766.

Mangia A., Santoro R., Minerva N. et al, *Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3*. N Engl J Med, 2005; 352:2609-2617.

McMahon M.A., Jilek B.L., Brennan T.P. et al, *The HBV drug entecavir: effects on HIV-1 replication and resistance*. N Engl J Med, 2007; 356:2614–2621. This was the first study to report that entecavir may inhibit HIV-1 replication *in vitro* and *in vivo* and can also select for M184V mutation.

Moucari R., Bernuau J., Nicand E. et al, *Acute hepatitis E with severe jaundice: report of three cases*. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol ., 2007; 19:1012-1015.

Peters M.G., Andersen J., Lynch P. et al, *Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127*. Hepatology, 2006; 44:1110-1116. This prospective randomized study showed that both tenofovir and adefovir are effective agents in suppressing HBV replication in HBV/HIV coinfected patients.

Pockros P.J., Jeffers L., Afdhal N. et al, *Final results of a double-blind, placebo-controlled trial of the antifibrotic efficacy of interferon-gamma1b in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis or cirrhosis*. Hepatology 2007; 45:569-578.

Poynard T., McHutchison J., Manns M. et al, *Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. Gastroenterology 2002; 122:13031313.

Rapti I., Dimou E., Mitsoula P. et al, *Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B*. Hepatology 2007; 45:307-313. This study showed that add-on adefovir treatment reduces the risk of adefovir resistance in lamivudine-refractory patients compared with switching to adefovir monotherapy.

Sarrazin C., Rouzier R., Wagner F. et al, *SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders*. Gastroenterology 2007; 132:127-1278. This phase 1b trial showed that a combination of boceprevir and pegIFN had better antiviral activity than boceprevir monotherapy in genotype 1 nonresponders.

Schiff E., Lai C.L., Hadziyannis S. et al, *Adefovir dipivoxil for wait-listed and postliver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results*. Liver Transpl. 2007; 13:349-360.

Sherman M., Yurdaydin C., Sollano J. et al, *Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B*. Gastroenterology 2006; 130:2039-2049.

Shiffman M.L., Ghany M.G., Morgan T.R. et al, *Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C*. Gastroenterology 2007; 132:103-112.

Shiffman M.L., Suter F., Bacon B.R. et al, *Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3*. N Engl J Med 2007; 357:124-134. This large randomized study showed that shortening the duration of treatment from 24 to 16 weeks in genotype 2 or 3 HCV patients resulted in a significant decrease in SVR rates.

Shrestha M.P., Scott R.M., Joshi D.M. et al, *Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine*. N Engl J Med 2007; 356:895-903. This study showed that recombinant hepatitis E vaccine was safe and effective in preventing HEV infection.

Stramer S.L., *Current risks of transfusion-transmitted agents: a review*. Arch Pathol Lab Med 2007; 131:702-707.

Tenney D.J., Rose R.E., Baldick C.J. et al, *Two-year assessment of entecavir resistance in lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:902-911. This study showed that in the presence of lamivudine-resistant HBV, virological response to entecavir treatment șeven at higher doses (1 mg daily)ț is suboptimal and continued treatment for up to 96 weeks increases the rate of virologic breakthrough due to entecavir-resistant mutations from 1% to 9%.

Veldt B.J., Heathcote E.J., Wedemeyer H. et al, *Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis*. Ann Intern Med 2007; 147:677-684.

Victor J.C., Monto A.S., Surdina T.Y. et al, *Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis*. N Engl J Med 2007; 357:1685-1694. This study provided evidence that both hepatitis A vaccine and immune globulin have similar efficacy for postexposure prophylaxis of hepatitis A.

Wagner von M., Huber M., Berg T. et al, *Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C*. Gastroenterology 2005; 129:522-527.

Yoo B.C., Kim J.H., Chung Y.H. et al, *Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B*. Hepatology 2007; 45:1172-1178. This phase III trial showed that 24 weeks of clevudine therapy showed potent and sustained antiviral effect with low antiviral resistance in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients.

Yoo B.C., Kim J.H., Kim T.H. et al, *Clevudine is highly efficacious in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B with durable off-therapy viral suppression*. Hepatology 2007; 46:1041-1048.

Yu M.L., Dai C.Y., Huang J.F. et al, *A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C*. Gut 2007; 56:553-559.

Zhou F., Shefer A., Weinbaum C. et al, *Impact of hepatitis. A vaccination on healthcare utilization in the United States*, 1996-2004. Vaccine 2007; 25:3581-3587.

CAPITOL XVIII

CIROZA HEPATICĂ

Şef lucrări dr. Gabriel Constantinescu

Definiție

Ciroza hepatică este o suferință cronică a ficatului cu evoluție progresivă și ireversibilă caracterizată histologic prin asocierea necrozei hepatocitare cu fibroză intinsă și regenerare nodulară, cu pierderea arhitecturii normale a ficatului și alterarea vascularizației. Structura tridimensională a lobulului hepatic este profund alterată conducând la alterarea polarității vasulare, limfatice și biliare. Indiferent de cauzele lor cirozele hepatice asociază diferite manifestări de insuficiență hepatocelulară cu sindromul de hipertensiune portală.

Factorii etiologici ai cirozei hepatice

1. Hepatitele virale cu virusurile B, C, D, E, G, (cea mai frecventă cauză de ciroză hepatică, în proporție de 50- 60%). Trebuie reținut că cea mai frecventă cauză în lume este infecția VHB, iar în Europa Occidentală și SUA infecția VHC.
2. Alcool (20-30% din cazuri pe o statistică națională SUA)
3. Cirozele biliare: - primitive;
- secundare.
4. Hepatitele autoimune.
5. Steato-hepatita non-alcoolică (NASH) – de cauză dislipidemică.
6. Alte boli metabolice: hemocromatoza, boala Wilson, deficitul de alfa 1 antitripsină, sindromul Fanconi, galactozemia, boala Gaucher, glicogenozele, tirozinemia ereditară, intoleranța ereditară la fructoză.
7. Cauze infecțioase: bruceloza, echinococoza, schistosomiaza, toxoplasmoza, citomegalovirus.
8. Medicamente: hidrazida, methotrexate, metyl-dopa, amiodarona, oxifenisatin, perhexilenul.
9. Alte boli:
- bolile inflamatorii cronice ale intestinului;
- fibroza chistică;

- graft versus host;
- by-pass jejuno-ileal;
- sarcoidoza.

10. Obstrucția fluxului venos hepatopet:
    - boala veno-ocluzivă;
    - sindromul Budd-Chiari;
    - ciroza cardiacă;
    - insuficiența cardiacă congestivă dreaptă;
    - pericardita constrictivă;
    - cirozele criptogenice (proporție de 18% pe o statistică națională SUA 2007).

Morfopatologie

Aspect macroscopic

Ficatul poate fi mărit ajungând de la 1,5 kg – greutatea normală – la 2,5-3 Kg. În anumite forme evolutive sau în fazele avansate poate fi de 7-800 g. Culoarea ficatului este variabilă cu etiologia. Aspectul este adesea pestriț; ciroza posthepatitică are culoare roșu brun, cea biliară verde inchis cu roșu. Suprafața este neregulată cu nodularități. Consistența ficatului este dură și marginea inferioară ascuțită. Există ciroze **micronodulare** (prototip cea alcoolică), și **macronodulare** (prototip cea postnecrotică cauzată de virusurile hepatitice.

Aspect microscopic

Se remarcă o hiperplazie de țesut conjunctiv interlobular și intralobular care separă parenchimul în „insule” microscopice. Fibroza invadează și distorsionează profund spațiul port și uneori desenează adevărate septuri. Se remarcă punți fibroase porto-portale, centro-portale, și centro-centrale. Nodulii de regenerare sunt fragmente sau chiar lobuli hepatici cu aspecte de regenerare. Traveele de hepatocite sunt profund distorsionate. Infiltratul inflamator poate fi mai mult sau mai puțin reprezentat și determină gradul de activitate al cirozei. Prezența hialinului alcoolic (de fapt un material cu colorație eozinofilică localizat perinuclear) și a încărcării grase hepatocitare - sugerează etiologia etanolică a cirozei. Nici steatoza și nici prezența corpilor Mallory – nu sunt stigmate sigure de ciroză etanolică. Corpii Mallory mai pot fi întâlniți în ciroza biliară primitivă, în diabetul zaharat, în boala Wilson, obezitate, by-pass intestinal. În cirozele postvirale, nodulii de regenerare sunt mai mari (variind de la 2-3 mm până la dimensiuni de centimetri) și înconjurați de mari cantități de țesut conjunctiv care îi separă în insule de parenchim în regenerare.

Un tablou microscopic aparte apare în ciroza biliară primitivă. În faza de început, **stadiul I**, termenul anatomopatologic este ***colangită distructivă nesupurativă cronică***. Se remarcă un infiltrat inflamator dens cu PMN, limfocite și plasmocite, localizat inițial în spațiul port; se remarcă distrucția ductelor mici biliare, staza biliară și proliferare fibroasă ușoară.

În **stadiul II** apar granuloame periductale și foliculi limfatici. Infiltratul inflamator se reduce, ductele se reduc ca număr și apar ducte biliare de neoformație. În **stadiul III** apare scăderea drastică de ducte interlobulare, expansiunea fibrozei periportale care desenează septuri, cu afectarea majoră a parenchimului hepatic.

În **stadiul IV** apare aspectul micro-sau maronodular al cirozei.

Tablou clinic

Ciroza are o perioadă lungă asimptomatică, **latentă**. În această fază doar simptomele bolii cauzale pot fi exprimate. În termeni medicali comuni, în prima fază ciroza este compensată, pentru ca mai apoi să apară elemente de decompensare care fac ca tabloul clinic să devină evident.

Practic în această fază simptomele pot fi absente sau de intensitate dispeptică. Descoperirea postmortem a unei ciroze hepatice – care practic nu a determinat simptome în timpul vieții – nu este un fapt rar. Dintre simptomele nespecifice pe care le întâlnim frecvent în cursul evoluției unei ciroze hepatice menționăm fatigabilitatea, astenia, balonări, insomnii, epistaxisuri. Uneori, la ex. fizic se pot remarca steluțe vasculare, sau hepatomegalie cu marginea inferioară ascuțită, dură.

Ciroza manifestă. Cele mai multe din simptomele unei ciroze sunt legate de **hipertensiunea portală**.

În mod normal presiunea în vena portă este 5-6 mmHg. La peste 10 mmHg se numește hipertensiune portală. Deși hipertensiunea portală este definitorie pentru ciroză, ea nu este întotdeauna ușor de evidențiat clinic sau paraclinic.

Clinic – pacientul acuză balonări, senzație precoce de sațietate, flatulență. Se poate remarca dezvoltarea circulației colaterale pe flancurile abdomenului sau în zona periombilicală. Prezența hemoroizilor, a varicelor esofagiene, splenomegalia insoțită de leuco-trombopenie, sindromul ascitic și encefalopatia portală sunt și ele manifestări de hipertensiune portală.

Sindromul ascito-edematos. Realizează așa-numita decompensare vasculară a cirozei. Ascita se instalează lent și nu e decelabilă clinic decât la peste un litru. Uneori ascita este voluminoasă și abdomenul devine în tensiune, chiar dureros. O hernie ombilicală poate deveni evidentă. Edemele periferice sunt de obicei reduse, sunt albe, pufoase. Ascita are ca prim mecanism de producere hipertensiunea portală și în secundar hipoproteinemia, hipertensiunea în sistemul limfatic și hiperaldosteronismul. Edemele periferice sunt în special determinate de hipoproteinemie și de retenția de apă și sare.

Sindromul icteric. Este de obicei un icter mixt cu ambele componente ale bilirubinei mărite. Reprezintă manifestarea unei boli avansate în aproape oricare formă etiologică a cirozei, dar se manifestă precoce în cirozele de cauză biliară și în ciroza alcoolică. Celula hepatică dezvoltă o inabilitate atât în ce privește captarea bilirubinei dar și în conjugarea ei. În multe situații peste boala de fond poate apare o colestază intrahepatică determinată cel mai adesea de consumul de alcool sau ca urmare a unui factor de decompensare a bolii (infecții intercurente, medicamente, suprainfecție cu un alt virus cu tropism hepatic etc.)

Sindromul hemoragipar. Se manifestă prin epistaxis, gingivoragii, purpură. Două cauze sunt majore: trombocitopenia – generată de consumul exagerat al plachetelor în splină, în cadrul sindromului de hipertensiune portală. Al doilea mecanism major al sindromului hemoragipar este insuficiența producției factorilor de coagulare sintetizați în ficat. Așa cum se cunoaște, toți factorii de coagulare, exceptând factorul VIII, sunt sintetizați în ficat.

Manifestările endocrine. Datorită în principal incapacității de metabolizare a hormonilor estrogenici, apar manifestări cutanate și la nivelul fanerelor datorate hiperestrogenismului: steluțele vasculare, eritemul palmar, carminația buzelor, scăderea părului axilar și pubian, ginecomastia. Angioamele stelate sunt arteriole cu ramificație bogată cutanată de culoare roșie deschis care dispare la vitropresiune.

Denutriția. Este o măsură importantă a disfuncției parenchimului hepatic. Deși nu este marker specific și este greu de cuantificat, starea de nutriție are o mare valoare prognostică. Factorii care contribuie la apariția stării hipoponderale și a cașexiei sunt: afectarea sintezei hepatice a proteinelor, anorexia, malabsorbția nutrientelor (cauzate de edemul intestinal și scăderea debitului biliar), scăderea capacității de depozitare a ficatului, scăderea capacității metabolice a ficatului și a țesutului muscular, prezența dezechilibrelor hormonale (insulina, glucagon, hormoni tiroidieni, hormonii sexuali).

Evaluarea paraclinică a pacientului cirotic

Testele de sinteză hepatică

Trei determinări uzuale au valoare clinică prognostică la momentul actual. ***Albumina serică*** este un indicator relativ fidel al funcției celulei hepatice. Scăderea severă a albuminei serice sugerează o disfuncție hepatocitară importantă - dar paralelismul nu este total iar reflectarea în ce privește concentrația serică nu este imediată, putând dura săptămâni. Albumina serică este dependentă și de statusul nutrițional, de calitatea absorbției proteice la nivel intestinal, de existența sau nu a pierderilor renale. Nivelul seric al ***colesterolului*** este un alt indicator important ce evaluează funcția de sinteză hepatică. Cea mai mare parte a colesterolului este endogen și se produce în ficat. Deși hipocolesterolemia poate apare în multe afecțiuni (diarei cronice, malabsorbții, alte boli comsumptive), descoperirea ei la un bolnav cu boală hepatică cronică sugerează stadiul de ciroză. Există forme etiologice de ciroză - cum ar fi cea etanolică - unde intensitatea tulburărilor metabolice determinate de ingestia de alcool să diminueze specificitatea determinării colesterolului seric. ***Factorii de coagulare***. Așa cum s-a amintit, exceptând factorul VIII toți ceilalți se sintetizează în ficat în așa fel încât reprezintă cu fidelitate disfuncția sintezei celulei hepatice; în plus, modificările statusului de sinteză a celulei hepatice se reflectă rapid în valoarea indicelui de protrombină, reprezentând astfel o investigație foarte valoroasă în cursul decompensărilor acute. Sepsisul, icterul colestatic, coagularea intravasculară diseminată sunt câteva condiții concomitente care fac ca și această determinare să nu aibă însă

corelare absolută cu funcția de sinteză hepatică. ***Bilirubina serică*** reprezintă de asemenea un indice fidel al disfuncției hepatocitare, chiar dacă valorile sale cresc de obicei semnificativ în stadiile terminale ale bolii (cu excepția cirozelor biliare unde crește precoce) sau în cursul hepatopatiilor etanolice acute. Alături de creatinină și INR, reprezintă o componentă a scorului de evaluare a bolii hepatice avansate (scorul MELD, folosit în principal pentru evaluarea și stratificarea pacienților în vederea transplantului hepatic). Valorile sale cresc și în icterele de cauză obstructivă (care se pot suprapune bolii de fond) pe seama componentei conjugate (litiaza coledociană, hepatocarcinoame sau colangiocarcinoame). La cirotici bilirubina poate crește și în icterele hemolitice pe seama componentei neconjugate ((septicemii, accidente transfuzionale, etc.)

Sindromul de citoliză hepatică. Nivelul AST dar mai ales ALT sunt definitorii pentru citoliza hepatică. În cirozele cu evoluție obișnuită nivelul transaminazelor este moderat ridicat cu dominanța ALT în cele post-virale și a AST în cele etanolice.

Sindromul excretobiliar. Se evaluează bilirubina totală, directă, indirectă, gammaglutamiltranspeptidaza, fosfataza alcalină. În cirozele cu evoluție obișnuită icterul are la bază creșterea nivelului seric al ambelor tipuri de bilirubină. Uzual creșterea este modestă, maximum la 6-8 mg%. Creșteri peste acest nivel sugerează un factor supraadăugat - fie o colestază (între care cea mai frecventă este cea produsă de ingestia recentă de alcool), fie un proces hepatitic- coinfecția cu virus delta, medicamente etc.

Teste de activitate mezenchimală. Reprezinta un grup de investigații mult mai puțin utilizat ca în trecut. Testele Tymol și Mac Lagan practic au fost excluse din screening din cauza nespecificității lor. Nivelul imunoglobulinelor serice este determinarea cea mai importantă. Clasic, nivelul gamma globulinelor este foarte crescut, determinând inversarea raportului cu albumina, relizând uneori pe hârtia de electroforeză blocul beta - gamma. Prezența unui titru înalt al gamma globulinelor nu are ca explicație întotdeauna activitatea cirozei ci mai degrabă invazia sistemului circulator cu antigene intestinale care prin sângele de shunt ajung în SRH și îi determină hiperactivitatea. Niveluri foarte mari se intâlnesc în cirozele de cauză autoimună, fiind paralele de obicei cu gradul de activitate al bolii.

Ionograma serică, ionograma urinară, ureea și creatinina serică – de importanță particulară pentru monitorizarea tratamentului diuretic, dar și pentru evaluarea unei posibile decompensări renale, în cadrul sindromului hepato-renal.

Testele etiologice screening – presupun determinarea markerilor virali pentru VHB și VHC - Ag HBs respectiv Ac anti VHC

Alfa - fetoproteina – se folosește în monitorizarea de rutină a bolnavului cirotic pentru screeningul cancerului hepato-celular; se recomandă evaluarea bianuală, la 6 luni interval. O valoare de peste 400ng/ml este considerată diagnostică (în relație cu imagistica pacientului).

Determinarea amoniacului seric – are valoare clinică mai ales la pacientul encefalopat, deoarece creșterea sa are o slabă specificitate (multi pacienți cu creșteri

variabile ale amoniacului seric nu au encefalopatie simptomatică). În plus, nici sensibilitatea nu este foarte înaltă, deoarece nu mai mult de 70-80% din pacienții cu encefalopatie au amoniacul seric crescut.

Explorarea imagistică

Ecografia abdominală – folosită în cadrul monitorizării screening a bolnavului cirotic – evaluează prezența și cantitatea lichidului de ascită, evaluează indirect gradul hipertensiunii portale (dimensiunile splinei, venei porte și splenice), monitorizează eventuala apariție a unor formațiuni tumorale hepatice – în lipsa decompensărilor bolii se recomandă screening bianual, la 6 luni, împreună cu AFP.

Endoscopia digestivă superioară – folosită în cadrul evaluării inițiale a oricărui bolnav cirotic pentru stabilirea prezenței și gradului hipertensiunii portale În lipsa varicelor la prima determinare și în lipsa altor indicații, următoarea se va face peste 2 ani, altfel se recomandă evaluare anuală.

CT abdominal – folosită pentru evaluarea unor potențiale complicații – noduli hepatici potențial displazici, suspiciunea de tromboză a venei porte etc. Computer tomografia abdominală oferă detalii importante privitoare la dimensiunile ficatului, ale splinei si sistemului port. In timpii arteriali CT evidențiază semne peremptorii de circulație colaterală chiar și în faze de început ale bolii, fapt ce face din această explorare un mijloc util de diagnostic.

Elastografia (Fibro-Scan) – reprezintă o metodă modernă de evaluare a fibrozei hepatice, folosită tot mai mult pentru evaluarea bolilor hepatice cronice, în scopul de a evita PBH. În ce priveste ciroza hepatică, utilitatea ei se poate regăsi în cadrul evaluării inițiale a unei hepatopatii cronice bănuită a fi evoluat deja la stadiul de ciroză, în scopul de a evita o puncție biopsie hepatică inutilă și cu potențial de complicații. Metoda are la bază ca principiu fizic rezistența la înaintarea în țesutul hepatic a unei unde elastice generată de un vibrator; un transductor măsoară viteza de propagare în cadrul unui cilindru de țesut hepatic cu diametrul de 1cm și lungimea de 4cm. Valoarea astfel obținută este cu atât mai mare cu cât țesutul este mai rigid, deci cu cât fibroza este într-un stadiu mai avansat; mai mult, valorile foarte mari ale densității țesutului hepatic sunt înalt predictive pentru sângerarea variceală și/sau pentru prezența ariilor de hepatocarcinom. Un studiu prospectiv pe 2114 cazuri publicat în 2006 (Foucher J., Castera L., Bernard PH et al., Eur J Gastroenterol) arata că rata de eroare în măsurarea densității țesutului hepatic a fost de 4,5%, singurul factor de risc asociat cu eșecul metodei fiind IMC > 28kg/mp.

Puncționarea lichidului de ascită/ lichidului pleural – reprezintă un pas obligatoriu pentru evaluarea oricărui pacient recent diagnosticat cu ascită sau pentru evaluarea oricărui pacient cunoscut cu sindrom ascitic dar care a suferit o decompensare recentă a bolii hepatice, în scopul de a diagnostica o peritonită bacteriană spontană dar și alte cause mai rare de decompensare a cirozei; testele obligatorii includ numărătoarea de celule, efectuarea de culturi și măsurarea concentrației de albumine; opțional se pot măsura proteinele totale, glucoza, amilazele sau LDH-ul iar investigațiile recomandate în anumite circumstanțe clinice includ citologia, efectuarea de culturi pentru BK, măsurarea trigliceridelor sau a bilirubinei.

Biopsia hepatică – reprezintă în continuare „standardul de aur” în evaluarea unei boli hepatice cronice; dezavantajele principale ale metodei constau în invazivitate, având ca urmare un potential de complicații și o acceptabilitate redusă; la acestea se adaugă erorile de eșantionaj, slaba reproductibilitate și dependența de observator (evaluarea anatomo-patologică). Deși cu avantaje certe printre care se numără evaluarea la același moment a fibrozei și a scorului necro-inflamator ca și obținerea de informații în ce privește etiologia bolii în cazurile dubitabile, dublate de un cost relativ mic, PBH este de evitat la bolnavul cirotic datorită potențialului crescut de complicații(sângerări) cât și lipsei unei opțiuni terapeutice radicale. Alternativa începe să fie reprezentată de metodele non-invazive de evaluare a gradului de fibroză – atât imagistice (Fibro-Scan), descrisă mai sus cât și bio-umorale (Fibro-Test/Acti-Test).

Clasificarea funcțională a cirozelor/ Child-Turcotte

A fost utilizată inițial pentru efectuarea bilanțurilor biologice preoperatorii la pacienții cirotici, după care s-a impus ca evaluare prognostică de largă utilizare.

CHILD's	**A**	**B**	**C**
Ascită	absentă	ușor reductibilă	greu reductibilă
Albumina serică	> 3,5	3-3,5	< 3
Bilirubina	< 2	2-3	> 3
PT	> 70%	40-70%	< 40%
Encefalopatie	Nu	Minimă	severă
Stare de nutriție	cvasinormală	deficit minor	deficit major

Forme clinico-etiologice de ciroză hepatică

Ciroza alcoolică

Este cea mai frecventă cauză de ciroză în America de Nord, de Sud și multe țări vest europene. Reprezintă a doua cauză de CH ca și frecvență, după etiologia virală, fiind estimată la 20-30%. Ciroza alcoolică este una din entitățile nosologice produse prin ingestia de alcool, între care se mai numără ficatul gras alcoolic (steatoza hepatică) și hepatita etanolică. Ciroza etanolică, clasica ciroză Laennec, este o ciroză micronodulară, în care procesul fibrotic este difuz și omogen.

Consumul de alcool necesar apariției cirozei este foarte variabil. Un consum cu risc înalt pentru ciroză este un consum zilnic de peste 200 g alcool pur timp de 10 ani. Riscul cel mai înalt este determinat de cantitatea ingestiei și de caracterul zilnic al consumului. Trebuie reținut faptul că tipul de de băutură alcoolică este mai puțin important, fapt ce vine în contrast cu credințele prozaice care postulează(evident în mod greșit) siguranța consumului de alcool de fabricație casnică. Numai 10-15% din marii alcoolici dezvoltă ciroză hepatică, aceasta sugerand cu putere faptul că există o predispoziție metabolică de a dezvolta boala. Femeile dezvoltă boala la cantități de 4-5 ori mai mici decât bărbații. Acest fapt se datorează inabilității genetice de

metabolizare a alcolului determinată de un bagaj mai redus de alcooldehidrogenază atât la nivel hepatic cât și la nivelul tubului digestiv. Steatoza hepatică este o entitate perfect reversibilă odată cu încetarea ingestiei. Hepatita alcoolică este un precursor al cirozei etanolice și se caracterizează prin necroze hepatocitare, infiltrarea ficatului cu PMN, apariția de hialin alcoolic, și depozitarea de colagen la nivelul spațiilor perivenulare (zona centrolobulară).

Clinica

Ciroza etanolică are adesea o perioadă lungă latentă, cvasiasimptomatică, de 5-15 ani în care simptomatologia poate fi frustă. Tabloul clinic al cirozei etanolice nu este foarte diferit de al celorlalte forme etiologice. Atunci când consumul de alcool continuă, tabloul clinic al cirozei și al hepatitei etanolice se intrică. În această situație icterul este mult mai exprimat decât în mod obișnuit - adesea sub o formă colestatică - ce necesită diagnostic diferențial cu diverse cauze de obstrucție a căilor biliare.

În mod caracteristic este prezentă leucocitoza cu nivel crescut seric al PMN, nivelul înalt al TGO în raport cu TGP, prezența colestazei cu predominanța bilirubinei directe și titrul înalt al GGT - ca marker al consumului de etanol.

Prognostic

Atunci când se renunță la consumul de alcool prognosticul este mai bun decât în alte forme etiologice de ciroză. În momentul însă când apar complicații majore - ca encefalopatia, hemoragia digestivă etc - prognosticul se deteriorează semnificativ.

Ciroza postnecrotică (virală)

Etiologia dominantă a cirozelor postnecrotice la ora actuală este virusul C în majoritatea țărilor dezvoltate și abia apoi infecția cu VHB. În timp ce doar 3-5% din infectații cu VHB ajung la ciroză, fapt determinat în mare măsură de vârsta de achiziție a infecției virale (infecția dobândită vertical se cronicizează în proporție de până la 90%, față de 10-20% în cazul infecțiilor dobândite la vârsta adultă), 60-75% din cei infectați cu VHC dezvoltă finalmente ciroză postnecrotică. Apariția programelor de vaccinare împotriva VHB a redus și mai mult prevalența cirozelor cu VHB. Deși infecția cu VHC este răspunzătoare în cea mai mare măsură de dezvoltarea carcinomului hepatocelular în țările dezvoltate, pe plan mondial etiologia VHB încă domină ca și cauză a cirozelor și a cancerului hepato-celular, pe primele locuri fiind China și țările Africii (cf IARC - International Agency for Research on Cancer, 2002).

Ciroza biliară primitivă

Se caracterizează prin procese inflamatorii cronice localizate la nivelul canalelor biliare mici intrahepatice. Inițial se dezvoltă ca și colangită obstructivă nesupurativă cronică și apoi ca ciroză biliară.

Cauza este neclară. Mecanismul de producere pare să fie autoimun. Boala este asociată cu numeroase boli cotate ca fiind autoimune: sindr CREST (acronim de la calcinoză, fenomen Raynaud, dismotilitate esofagiană, sclerodactilie, telangiectazie), sindrom sicca, tiroidită autoimună. La peste 90% din cazuri se decelează autoanticorpi antimitocondriali circulanți de tip IgG. Acești autoanticorpi vizează proteine membranare mitocondriale – de fapt enzime implicate în procese metabolice: complexul priruvat dehidrogenazelor, complexul alfacetoacid dehidrogenaza, alfa cetoglutarat dehidrogenaza. Cel mai important autoantigen descoperit în ciroza biliară primitivă este 74-kDa E2 care aparține complexului piruvat dehidrogenazelor. Ciroza biliară primitivă se mai caracterizează printr-un nivel seric ridicat de Ig M și crioproteine – care pot forma complexe imune circulante la 80-90% din pacienți.

Complicațiile cirozei hepatice

1. Hemoragia digestivă superioară variceală

Este abordată pe larg într-un capitol separat dedicat hemoragiilor digestive.

2. Encefalopatia portală (encefalopatia hepatică)

Definiție

EH (encefalopatia portosistemică) este o tulburare neuropsihiatrică, caracterizată prin modificări de personalitate, cognitive, precum și o alterare de gravitate variabilă a stării de conștiență care poate merge până la comă hepatică. Simptomele EH sunt datorate fie insuficienăei hepatice (IH) cronice (ciroza), fie injuriei acute (IH fulminantă) fie existenăei shunturilor portosistemice (congenitale, dobândite sau iatrogene) (SPS). Afecțiunea este în cele mai multe cazuri reversibilă.

Clasificare

EH tip ***A*** - asociată cu IH ***A***cută.
EH tip ***B*** - asociată cu ***B***ypass portosistemic, fără hepatopatie
EH tip ***C*** - asociată cu ***C***iroză și HTP:

1. Episodică:
  a) asociată cu factori precipitanăi;
  b) spontană-fără factori precipitanti decelabili; se asociază tipic cu IH acută sau SPS largi (spontane sau iatrogene);
  c) recurentă.

2. Persistentă (deficit cognitiv persistent sau alterări extrapiramidale/ale ritmului somn-veghe):
  a) ușoară;
  b) severă;
  c) dependentă de tratament;
  d) minimă (anterior denumită subclinică).

Patogeneza EH

Nu este pe deplin elucidată. Nu sunt prezente modificări structurale permanente cerebrale. Concepăia actuală recunoaște existenăa mai multor mecanisme patogenice care participă concomitent în diferite grade la generarea simptomelor neurologice:

A. Ipoteza neurotoxinelor cu origine enterală:

1. Amoniacul este principala neurotoxină enterală implicată în EH. Creșteri ale amoniemiei sunt decelabile la 60-80% din pacienții cu EH. În absența unei afecțiuni hepatice, 40% din NH3 plasmatic provine din metabolismul intrinsec al florei bacteriene colonice și 60% este produs din catabolizarea proteinelor alimentare, metabolismul glutaminei și al aminoacizilor. Nivele joase ale amoniemiei sunt menținute prin sinteza hepatică de uree și producția de glutamină în mușchi, ficat și cerebral doar în astrocit. De remarcat corelația slabă între nivelul amoniemiei și simptomele EH, sugerând rolul permeabilității variabile a barierei hematoencefalice. Amoniacul produce depresia SNC prin modificări ale astrocitului (apar astrocite Alzheimer tip II), ale excitabilității neuronale (inhibă canalele de Clor), scăderea glucozei cerebrale, a consumului de oxigen, creșterea glutaminei, serotoninei și alterarea neurotransmiterii excitatorii glutamat-ergice.
2. Alte neurotoxine actionează sinergic cu NH3 în provocarea EH: mercaptanii derivați din metabolismul bacterian, AG cu lant scurt, fenolii derivați din metabolismul AA.

B. Ipoteza modificării neurotransmițătorilor cerebrali excitatori (glutamat) și inhibitori (GABA):

1. Ipoteza modificării neurotransmiterii inhibitorii GABA-ergice este în special studiată. EH este asociată cu creșterea densității receptorilor GABA-A. Nu s-a evidențiat o producție enterală crescută de GABA, scăderea metabolizării hepatice a GABA sau creșterea permeabilităăii BHE pentru GABA. Benzodiazepinele naturale (crescute în EH) sunt agoniști ai receptorilor GABA benzodiazepinici. Ele sunt reprezentate de benzodiazepinele clasice (diazepam) sau de alte substanăe a căror structură nu este bine precizată. Sursa acestor substante nu este certă dar poate fi alimentară (grâu, cartof, lapte, soia, fasole, orez, ciuperci) sau rezultată din conversia precursorilor benzodiazepinici de catre bacteriile enterale. Nivelul benzodiazepinelor pare sa se coreleze cu severitatea EH.

   Receptorii periferici pentru benzodiazepine (PBRs) sunt localizati în mitocondriile gliale. Creșterea amoniacului cerebral creste densitatea lor. Activarea acestor receptori duce la sinteza neurosteroizilor care sunt agoniști cu afinitate mare a receptorilor GABA.
2. Ipoteza modificării transmiterii excitatorii glutamat-ergice. Nivelul cerebral extracelular al glutamatului este reglat prin conversia sa la glutamină de către astrocit. În EH amoniemia crescută scade preluarea glutamatului de către astrocit și legarea acestuia la nivelul membranei neuronale.

3. Modificările transmiterii catecolaminelor cerebrale par să aibă un rol minor în EH. Afectarea transmiterii serotoninergice pare să explice nivelele cerebrale crescute ale metabolitilor serotoninei (triptofan și acid 5 hidroxiindolacetic). Nivelul cerebral ridicat al serotoninei în EH se datorează și creșterii permeabilității BHE pentru triptofan.

C. Ipoteza acumulării manganului. Densitatea receptorilor dopaminergici D2 scade în EH la nivelul nucleului pallidum posibil ca urmare a acumulării de **mangan**. Modificările la acest nivel sunt evidențiabile prin RMN și pot fi corelate cu manifestări extrapiramidale în EH. Acumularea de mangan la cirotici pote fi explicată prin excreția biliară deficitară a Mn sau prin SPS.

D. Ipoteza falșilor neurotransmițători se bazează pe evidențierea inhibării tirozin hidroxilazei cerebrale în EH. Unele amine (tiramina, octopamina, betafeniletanolamina) pot fi sintetizate pe căi metabolice alternative din aminoacizi aromatici. S-a presupus că aceste amine se comportă ca neurotransmițători inhibitori ce se afla în competiție cu catecolaminele. Această ipoteză nu a putut fi totuși confirmată și este astăzi relativ abandonată.

E. Modificările metabolismului energetic. EH severă este asociată cu scăderea fluxului sanghin cerebral, a oxigenării și a consumului cerebral de glucoză. Aceste modificări au fost demonstrate prin PET CT și par să se coreleze cu modificările testelor neuropsihiatrice.

F. Creșterea volumului astrocitelor joacă un rol critic în EH. Ea poate fi generată de hiperamoniemie prin creșterea cantității de glutamină (osmol) din astrocit, de hiposodemia ciroticului tratat cu diuretice, de cresterea nivelului de TNF alfa în sepsis, de benzodiazepine sau neurosterozi. Edemul astrocitar incipient activează proteinkinazele cu creșterea transmiterii GABA ergice și a permeabilității BHE. Edemul astrocitar masiv din IH fulminantă generează în plus edem cerebral care poate fi o cauză de deces.

Clinica

Se consideră că o proporție de până la 70% dintre pacienții cirotici prezintă un grad de encefalopatie hepatică. Cea mai frecventă situație este encefalopatia ***oligosimptomatică***: pacienții sunt cvasinormali exceptând activități complexe sau necesitând efort prelungit, situație în care se poate înregistra un deficit. ***În forme mai avansate***, boala se manifestă prin prezența flapping tremorului, tulburări de coordonare motorie, iritabilitate, discretă lentoare, depresie, tulburări de memorie și somn (inversarea ritmului nicthemeral) – dar cu păstrarea a stării de conștiență și a funcțiilor cognitive. ***În forme mai severe*** de encefalopatie hepatică pot apare letargia, ataxia, disartria, tulburări de vorbire, tulburări comportamentale evidente, alterarea memoriei – în special cea de scurtă durată, dezorientare, mergând până la rigiditate și comă. Tulburările motorii merg de la flapping tremor/asterixis, la apariția de reflexe anormale, nistagmus, convulsii, ataxie.

Factori care precipită EH

- Hemoragia gastrointestinală;
- Dezvoltarea unei tumori hepatice;
- Infecțiile (în special peritonita bacteriană spontană);
- Constipația;
- Abuzul de diuretice;
- Azotemia;
- Utilizarea de substanțe psihotrope (sedative, antidepresive, antipsihotice, barbiturice);
- Injurii hepatice(alcool, infecții virale, medicamente);
- Aportul proteic excesiv;
- Montarea unui T.I.P.S.;
- Shunturile operatorii;
- Alcaloza metabolică;
- Hipokaliemia;
- Anemia;
- Hipoglicemia;
- Hipotiroidismul.

Diagnosticul diferențial al encefalopatiei hepatice

1. *Leziuni intracraniene:*
    - Hemoragia meningee;
    - Alte accidente vasculare cerebrale;
    - Tumori cerebrale;
    - Abcese;
    - Meningita/ encefalita/ sepsisul.
2. *Alte encefalopatii metabolice:*
    - Hiperglicemia;
    - Hipoglicemia;
    - Uremia;
    - Hipoxemia.
3. *Manifestări legate de consumul de etanol:*
    - Sevrajul;
    - Intoxicatia;
    - Encefalopatia Wernicke.
4. *Excesul de sedative/ hipnotice.*

Prognosticul EH

Apariția EH se asociază cu un prognostic prost atât în IH acută cât și în cea cronică. Supravieăuirea pacienților cirotici după un prim episod de EH este de 40% la 1 an și 20% la 3 ani. Speranța de viață nu este modificată de severitatea episodului inițial de EH, de factorii precipitanți sau de prezența shunturilor. Factori de prognostic prost sunt sexul masculin, fosfataza alcalină crescută, bilirubina și ureea crescute,

hiperpotasemia și hipoalbuminemia. Apari'ia EH minime este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a EH tipice. EH acută aparută în contextul IH fulminante constituie o indicație de transplant. HIC persistentă sub tratament și pierderea reflexului oculovestibular pot preceda decesul.

3. Cancerul hepatic primitiv (CHP)

CHP este actualmente a 5-a malignitate ca frecvență la bărbați, reprezentând în același timp a patra cauză de mortalitate prin cancer în SUA, cu o curbă a creșterii incidenței extrem de evidentă. Circa 60-90% din cazurile de cancer hepatocelular se dezvoltă pe o ciroză preexistentă. Ciroza hepatică - indiferent de cauză - reprezintă un factor de risc pentru cancerul hepatic dar ciroza postnecrotică cu virus C sau B reprezintă factorul de risc cel mai înalt. Prezența virusului hepatitic B la un cirotic crește riscul de degenerare malignă de 4 ori față de un cirotic fără VHB. Prezența reacției necroinflamatorii cronice, a regenerării continue, pot determina „fixarea mutației" conducând la transformarea malignă. Care este riscul unei ciroze de a degeneraă În cirozele cu VHB riscul ajunge spre 40-50%, în cele cu virus C 70-75% și de 10-15% în cirozele etanolice.

Clinica

Există o mare variabilitate a tabloului clinic, mai ales legată de starea bolii subiacente. Cancerul hepatocelular trebuie întotdeauna suspectat atunci când o ciroză stabilă până în acel moment se decompensează sever fără o cauză explicabilă. Prezența unei stări febrile prelungite, dezvoltarea accelerată a unei hepatomegalii, apariția de dureri rebele în hipocondrul drept – eventual iradiate în umăr, dezvoltarea unei ascite hemoragice, agravarea recentă a unui sindrom icteric semnificativ – reprezintă situații clinice în care trebuie suspicionată apariția unui carcinom hepatocelular.

Diagnosticul: suspiciunea este clinică, urmează apoi etapa de obiectivare pe cale imagistică – ecografie, CT/ RMN ficat, biopsia ghidata eco/ CT, determinarea titrului alfa1 fetoproteinei.

4. Tromboza de venă portă

Este o complicație ce se diagnostichează mai frecvent intravitam de când anumite explorări imagistice se utilizează aproape de rutină: ECO, Doppler, CT. Tromboza de venă portă poate apare ca patologie izolată sau ca fenomen secundar unei alte boli.

Factori favorizanți:

- Ciroza hepatică;
- Carcinomul hepatocelular;
- Carcinomul pancreatic;
- Pancreatita acută;
- Infecții;
- Sindroame mieloproliferative;
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă;
- Boli congenitale ale coagulării (între care deficitul de proteine C și S).

Până la 25-35% din totalul de tromboze de venă portă apar pe fondul unei ciroze hepatice. În același timp, la cirotici tromboza de venă portă survine într-un procent de până la 5-15% (iar atunci când se ia în considerare și prezența trombilor în ramurile intrahepatice ale portei, procentul este mult mai mare). În medie, cancerele de pancreas se insoțesc de tromboză de portă la 11% în timp ce carcinomul hepatocelular la 5%.

Manifestări clinice

Frecvent tromboza de venă portă este silențioasă. De multe ori însă se manifestă prin durere abdominală difuză - determinată de congestia venoasă și prin diverse simptome relativ brusc instalate (balonări, greață, sațietate precoce, scăderea apetitului). Alteori se poate manifesta printr-o decompensare ascitică severă sau o hematemeză prin efracții de varice eso-gastrice.

Ex imagistice

Ecografia Doppler și examenul CT cu bolus de contrast sunt explorările cele mai importante.

Tratament

Ca și complicație a cirozei hepatice, a hepatocarcinomului sau a cancerului de pancreas, boala nu are un tratament curativ. Se poate însă încerca, de multe ori cu rezultate bune, tratamentul anticoagulant cu heparină pentru limitarea extensiei trombusului în restul sistemului port; în multe situații se produce dezobstrucția totală sau parțială a venei porte. La tromboza de portă ce survine ca fenomen singular se încearcă tromboliza. Atunci când boala este cronică sau este asociată altei condiții netratabile, tratamentul trombolitic - anticoagulant nu dă rezultate. Ce este important de reținut este că tromboza de venă portă nu constituie o contraindicație pentu transplantul hepatic.

5. Infecția spontană a lichidului de ascită (peritonita bacteriană spontană - PBS)

PBS este o complicație frecventă și gravă a pacienților cirotici cu ascită. Toți pacienții cirotici pot dezvolta PBS, dar probabilitatea este mai mare pentru cei aflați în stadii avansate (Child B sau C) și pentru cei cu concentrație redusă a proteinelor în lichidul de ascită. Prevalența PBS la pacienții cirotici internați în spital variază între 10 și 30% și aceștia comportă de obicei cele mai severe forme.

Jumătate din episoadele de PBS există încă de la internare, celelalte apar în cursul spitalizării. Majoritatea pacienților au semne și simptome sugestive pentru infecție peritoneală, în special alterarea stării generale, durere abdominală, febră sau alterarea motilității gastro-intestinale.

La alți pacienți dezvoltarea PBS poate fi clinic manifestă prin alterarea funcției hepatice, moment când apare encefalopatie sau când dezvoltă insuficiență renală. PBS poate fi și asimptomatică, mai rar, sau oligosimptomatică (subfebrilitate,

scăderea apetitului, maleză, astenie). Este important însă să fie luată în considerare în orice situație de degradare a stării generale la un cirotic.

Paracenteza diagnostică trebuie facută la internarea în spital la toți pacienții cu ascită pentru investigarea prezenței PBS, chiar și la pacienții internați pentru alte motive decât ascită. Unul din factorii de risc cei mai importanți în dezvoltarea PBS este prezența unei concentrații scăzute a proteinelor în lichidul de ascită - sub 1g%. Explicația este dată de faptul că atunci când proteinele sunt scăzute capacitatea de opsonizare a lichidului de ascită - și implicit capacitatea de apărare - este foarte scăzută.

De asemenea, se va face paracenteză diagnostică la toți pacienții care dezvoltă unul din următoarele:

a) simptome locale sau semne sugestive pentru infecția peritoneală - durere abdominală, alterarea motilității gastro-intestinale - vărsătură, diaree, ileus;
b) semne sistemice de infecție - febră, leucocitoză sau șoc septic;
c) encefalopatie hepatică sau alterarea rapidă a funcției renale fără alt factor precipitant.

Paracenteza trebuie facută de rutină, la pacienții cu ascită sau hemoragie gastro-intestinală, înainte de administrarea antibioticelor profilactice.

Celularitatea în lichidul de ascită

Infecția peritoneală determină o reacție inflamatorie care determină creșterea numărului de PMN în lichidul de ascită.

În ciuda folosirii unor metode sensitive, culturile din lichidul de ascită sint negative la 40% dintre pacienții cu manifestări sugestive de PBS și număr crescut de PMN în ascită.

Cea mai mare senzitivitate în diagnosticul PBS este dată de valoarea de 250 PMN/mm3, chiar dacă specificitatea cea mai mare este dată de 500 PMN/mm3.

Diagnosticul PBS trebuie să se bazeze pe numărul de celule PMN în lichidul de ascită.

Astfel, un număr de peste 250celule /mm3 este sugestiv pentru PBS și reprezintă o indicație de inițiere a tratamentului empiric antibiotic.

Culturile din lichidul de ascită

Folosind metode de cultură convenționale, culturile din lichidul de ascită sunt negative la 60% dintre pacienții cu manifestări clinice sugestive pentru PBS sau cu un număr crescut de PMN în lichidul de ascită. Proporția mică de culturi pozitive din lichidul de ascită este datorată probabil concentrației scăzute de bacterii din lichidul de ascită comparativ cu infecțiile din alte fluide.

Studii comparative au arătat că dacă se realizează cultura din lichidul de ascită în medii cu sânge -aerobe și anaerobe- la patul bolnavului, 90% dintre culturi vor fi pozitive.

Culturile din 1 lichidul de ascită ar trebui efectuate în mod optim la patul bolnavului folosind ca mediu de cultură sângele, atât aerob cât și anaerob.

Chiar dacă culturile sunt negative, dacă pacienții au peste 250 celule/mm3 se va considera PBS.

Următoarele tipuri de bacterii au fost implicate în PBS:

- E.Coli 45%;
- Klebsiella pneumoniae 8-10%;
- Streptococus pneumoniae 8-10%;
- Streptococul alfa hemolitic 5%;
- Streptococi din grupul D 5%;
- Streptococi neclasificați 5%;
- Streptococi beta hemolitici 4%;
- Alții 16-20%.

În esență, sunt două variante de PBS:

A) Ascită cu neutrofile și culturi negative - care se caracterizează prin leucocitoză în lichidul de ascită peste 250 PMN/mmc și culturi negative.

B) Bacteriascită (ascită bacteriană) - în care se pune în evidență prezența unui singur germene în lichidul de ascită.

Concomitent cu recoltarea din lichidul de ascită este util să se efectueze și hemoculturi - atunci când PBS este suspectată. La cei cu PBS dovedită, hemoculturile sunt pozitive la 40-50%. La o treime din pacienții cu PBS cu culturi negative hemoculturile sunt pozitive și astfel se poate obține sensibilitatea la antibiotice.

Ascite bacteriene (bacteriascita)

Termenul de ascite bacteriene se referă la colonizarea lichidului de ascită cu bacterii, în absența reacției inflamatorii în lichidul peritoneal.

De aceea, diagnosticul de ascite bacteriene este pus atunci când cultura din lichidul de ascită este pozitivă și sunt < 250 PMN/mm3.

La unii pacienți, apariția ascitei bacteriene este secundară colonizării secundare bacteriene a l.a. de la o infecție concomitentă extraperitoneală- pneumonie sau infecție urinară.

Acești pacienți prezintă de obicei semne de infecție generale sau locale.

Folosirea termenului de ascite bacteriene este rezervat pacienților ce îndeplinesc următoarele criterii: cultura pozitivă a lichidului de ascită, PMN < 250/mm3 și absența oricărui semn de infecție locală sau generală.

Dupa ce se stabilește diagnosticul de ascită bacteriană- cam la 2-3 zile după paracenteză - se recomandă să se repete culturile și numărătoarea PMN.

Peritonita bacteriană spontană versus secundară

Un număr mic dintre pacienții cu semne clinice de infecție a lichidului de ascită au peritonită bacteriană secundară perforării sau inflamației acute a organelor intraperitoneale, infecțiilor de perete abdominal sau procedurilor chirurgicale anterioare.

Diagnosticul diferențial între peritonita bacteriană spontană și cea secundară este dificil.

Diferențierea este importantă deoarece peritonita secundară nu se rezolvă decât dacă este tratată chirurgical. Pe de altă parte, terapia chirurgicală determină deteriorarea statusului clinic al pacienților cirotici cu PBS.

Chair dacă caracteristicile clinice și de laborator ale PB secundare au fost descrise la un număr mic de pacienti, PB secundară va fi suspectată când cel puțin una din următoarele trăsături este prezentă:

1. nr. de PMN în LA peste 1000/mmc (și în mod cert la peste 5000/mmc);
2. nici un răspuns la terapia antibiotică - adică numărul de PMN nu scade după tratament antibiotic (se recomandă paracenteza de control la 48-72h);
3. izolarea din lichidul de ascită prin cultură a mai mult de un microorganism;
4. prezența a cel puțin 2 din următoarele: nivelul glucozei < 50mg/dl; concentrația proteinelor > 10g/l, LDH > nivelul normal în ser.

Tratamentul PBS

Terapia antibiotică trebuie inițiată imediat ce s-a stabilit diagnosticul de infecție, fără cunoașterea anterioară a agenților determinanți și a susceptibilității în vitro. Terapia inițială empirică va acoperi spectrul bacteriilor gram negative aerobe din familia enterobacteriaceelor și Streptococcus.

În tratamentul antibacterian sunt eficiente următoarele antibiotice:

1. Cefotaxima, ceftriaxon și ceftazidim (doze de 2-4 grame/zi).
2. Aztreonam - antibiotic monociclic beta-lactamic eficient împotriva enterobacteriilor dar nu și a cocilor gram-pozitivi.
3. Pefloxacina, ciprofloxacina – singure sau în combinație cu alte antibiotice orale- cotrimoxazol, amoxicilina, cefadroxil.
4. Amoxicilina și acidul clavulanic – 1 g Amoxicilina cu 200mg de acid clavulanic in patru doze /zi.

Terapia antibiotică trebuie inițiată empiric la pacienții cirotici cu PMN în lichidul de ascită > 250/mm3.

Se vor folosi cefalosporine de generatia a 3-a- Cefotaxim, Ceftazidim.

Doza de Cefotaxim va fi de 2g/12 ore.

Se recomandă ajustarea dozelor la bolnavii cu insuficiență renală.

Pacientii cu PBS necomplicată pot primi Ofloxacin 400 mg/12 ore.

Pentru cei ce dezvolta PBS sub tratament cu chinolone se recomanda Cefotaxim.

Se vor evita aminoglicozidele ca antibiotice de primă linie.

Aprecierea răspunsului la tratamentul antibiotic

Vindecarea PBS se realizeaza la 90% din pacienții tratați conform schemelor expuse.

Rezolvarea infecției este asociată cu dispariția simptomelor sistemice și locale de infecție, reducerea PMN sub 250/mm3, leucocite normale și culturi negative din lichidul de ascită.

Este essențial să recunoaștem eșecul terapiei antibiotice precoce.

Cel mai bun indicator al răspunsului favorabil este modificarea numărului de PMN în LA după 2 zile de tratament antibiotic, corelat cu valorile PMN inițiale.

Într-un studiu prospectiv, se arată că scăderea PMN în lichidul de ascită la cei care au supraviețuit a fost de 92%+/– 9% față de 66+/– 38% la cei care nu au supraviețuit.

Recomandări

Răspunsul la tratament va fi evaluat clinic - semne și simptome ale infecției și cel puțin o paracenteză la 2 zile după începerea tratamentului antibiotic.

Eșecul tratamentului este evident când starea bolnavului se deteriorează rapid în ciuda tratamentului antibiotic și nu se observă modificări notabile ale PMN în LA.

Se consideră eșec al tratamentului scăderea cu mai puțin de 25% a PMN în LA în raport cu valoarea inițială, la paracenteza efectuată la 48h.

Daca se consideră eșec al tratamentului, se va modifica tratamentul antibiotic conform susceptibilității în vitro a bacteriilor izolate la pacienții cu culturi pozitive, și empiric la cei cu culturi negative.

În fiecare caz de eșec al terapiei antibiotice se va lua în considerare posibilitatea unei peritonite secundare.

Supraviețuirea după PBS

Supraviețuirea după un episod de PBS este de **30-50%** la 1 an și **25-30%** la 2 ani.

Având în vedere că supraviețuirea după transplant hepatic este mai mare, toți cei ce au avut un episod de PBS sunt candidați pentru transplant hepatic.

Administrarea continuă de **Norfloxacin 400 mg/zi** este recomandată la cirotici după un episod de PBS, datorită riscului mare de repetare a episodului de PBS, care merge până la 70% în cursul primului an. Aceștia vor fi evaluați în vederea unui transplant hepatic. De asemenea se recomandă profilaxia cu antibiotice (Norfloxacin, 400mg la 12h) pentru oricare pacient cirotic internat cu HDS și care are ascită.

6. Sindromul hepatorenal

Sindromul hepatorenal este o complicație gravă a pacientului cirotic și este caracterizat prin creșterea azotemiei, retenție de sodiu și oligurie în absența identificării unor alte cauze specifice de boli renale. Cauza exactă a SHR este necunoscută, mecanismul principal fiind alterarea funcțională a hemodinamicii renale. Rinichii sunt morfologic intacți; analiza urinei, urografia și biopsia renală sunt normale.

Sindromul hepatorenal apare la pacienții cu suferință hepatică cronică (mai ales alcoolică), disfuncție hepatică severă și hipertensiune portală. Se caracterizează prin afectarea funcției renale și este însoțit de anomalii în circulația arterială și în activitatea sistemului vasoactiv endogen. Pentru rinichi aceasta presupune vasoconstricție, ceea ce duce la scăderea ratei filtrării glomerulare. Un sindrom similar poate apare și în cazul unei afectări hepatice acute.

Din punct de vedere histologic rinichiul este aparent normal iar suferința este doar de natură funcțională. Astfel de rinichi au putut fi transplantați cu succes și au funcționat normal. Pacienți cu o stare biologică deteriorată prezentând sindrom hepatorenal au revenit la o funcție renală normală dupa ce li s-a efectuat transplantul hepatic.

Criteriile de diagnostic au fost stabilite de „International Ascites Club“ și se împart în criterii majore - care sunt obligatorii pentru diagnostic și criterii minore - care vin în sprijinul celor majore, nu sunt obligatorii, dar sunt suficient de importante pentru ca absența lor să ridice semne de întrebare asupra corectitudinii diagnosticului.

Criterii majore:

1. Hepatopatie acută sau cronică cu insuficiență hepatică severă și hipertensiune portală.

2. Scăderea ratei de filtrare glomerulară indicată de creatinina serică > 1,5 mg/dl sau clearance la creatinină < 40 ml/min.

3. Se exclud tratamentul cu droguri nefrotoxice, șocul, infecțiile sau pierderile lichidiene semnificative recente.

4. Absența ameliorarii funcției renale după oprirea diureticelor și expansiune volemică cu 1,5 litri de soluție salină izotonă.

5. Proteinurie < 500 mg/dl, lipsa obstrucției renale sau afectare parenchimatoasă renală decelate ecografic.

Criterii minore:

1. Volum urinar < 500 ml/zi.

2. Na urinar < 10 mEq/l.

3. Osmolaritatea urinara mai mare decât osmolaritatea plasmatică.

4. Eritrocite urinare < 50/câmp.

5. Na seric < 130 mEq/l.

În general sindromul hepatorenal apare în stadiile avansate ale bolii hepatice, riscul fiind mai crescut la cei cu hiponatremie, activitate crescută a reninei plasmatice și ficat mic. Se produce de cele mai multe ori în urma decompensării și spitalizării. Aceasta presupune scăderea volumului intravascular ca urmare a unei utilizări abuzive de diuretice, a paracentezelor voluminoase, sau poate fi declanșat de diaree importantă cantitativ.

Sindromul hepatorenal poate fi împărțit în 2 tipuri:

Tipul I se caracterizează prin alterare rapidă (în mai puțin de 2 săptămâni) a funcției renale, cu dublarea valorii inițiale a creatininei serice la peste 2,5 mg/dl sau o scădere cu 50% a nivelului din primele 24 de ore a clearancelui la creatinină, ajungând la mai puțin de 20 ml/min.

În **tipul II** afectarea renală se instalează lent (în zile și săptămâni) și nu progresează atât de rapid.

Clinic: pacienții acuză anorexie și fatigabilitate, devin obnubilați, simptomatologie aproape imposibil de diferențiat de encefalopatia hepatică. În stadiul terminal intră în comă profundă, având tensiunea arterială foarte scăzută. Acest stadiu poate dura între câteva zile și câteva săptămâni.

Afectarea renală iatrogenă la un pacient cu ciroză hepatică trebuie să fie diagnosticată separat de sindromul hepatorenal deoarece prognosticul este diferit și este posibil un tratament eficient. Cauzele iatrogene includ doze crescute de diuretice sau

diareea dată de exemplu de lactuloză. Antiinflamatoarele nonsteroidiene scad producția renală de prostaglandine, scăzând astfel rata filtrării glomerulare și clearanceul apei libere. Efectul nefrotoxic al unor medicamente, ca de exmplu ciclosporinele sau aminoglicozidele, se depistează prin măsurarea beta-2-microglobulinelor urinare.

Fiziopatologie

Sindromul hepatorenal este o insuficiență renală funcțională apărută pe parcursul evoluției unei ciroze hepatice. Evenimentul primordial în patogenia retenției hidrice și a SHR este vasodilatația arterială periferică și vasoconstricția corticală renală având ca rezultat oliguria și retenția de sodiu. Nu se cunosc cu exactitate factorii implicați în generarea vasodilatației arteriale periferice dar se pare că oxidul nitric joacă un rol important în acest proces. În ciroza hepatică NO-sintetaza este stimulată de citokine și endotoxine care pătrund în circulație prin șunturi portosistemice și prin mucoasa intestinală a cărei permeabilitate este crescută. NO acționează prin activarea guanilat ciclazei producând vasodilatație. La geneza vasodilatației mai contribuie glucagonul, substanta P, insulina. Această vasodilatație duce la scăderea volumului circulator efectiv determinând răspunsuri adaptative atât sistemice cât și renale menite să mențină volumul circulant și perfuzia renală. Se activează astfel sistemul renină-angiotensină- aldosteron și sistemul nervos simpatic cu creșterea rezistenței vasculare renale și retenție de sodiu și apă. La aceasta mai contribuie și vasopresina, leukotrienele E2 și endotelinele. In fazele inițiale intervin factori renali și sistemici care contrabalansează vasoconstricția renală și stimulează diureza. Aceștia sunt reprezentați de prostaglandine, kalikreină, factorul natriuretic atrial. În final însă se produce dezechilibru între factorii vasoconstrictori și vasodilatatori, crește dramatic rezistența vasculară renală cu scăderea fluxului sangvin renal și apare SHR și uremia.

Tratament

Nu există un tratament cu adevărat eficient al sindromului hepatorenal la ora actuală cu excepția transplatului hepatic, întrucât permite atât vindecarea bolii hepatice de fond cât și a disfuncției renale.

S-au folosit diverse scheme terapeutice pentru pacienții cu acest sindrom dar beneficiile au fost minime sau nule. S-au încercat administrarea de scurtă durată a vasodilatatoarelor renale (prostaglandine, dopamină), a vasoconstrictoarelor sistemice și/sau combinarea acestora dar nu s-a dovedit nici un beneficiu în îmbunătățirea funcției renale a acestor pacienți. Sunt raportate câteva studii încurajatoare în care se asociază infuzia de albumină cu substanțe vasoconstrictoare de tipul terlipresinei sau norepinefrinei.

Se descriu sindroame hepatorenale reversibile după inserția de șunturi peritoneovenoase, hemodializă sau șunturi portocave. TIPS-ul a fost propus ca punte către transplantul hepatic la pacienții cu sindrom hepatorenal, dar mai sunt necesare studii înainte de a recomanda folosirea TIPS-ului la acești pacienți.

Teoretic, tratamentul ideal pentru pacientii cu sindrom hepatorenal este transplantul hepatic. In ciuda morbidității crescute, supraviețuirea de lungă durată a pacienților cu sindrom hepatorenal este similară cu cea a pacienților transplantați fără sindrom hepatorenal. Probabilitatea de supraviețuire la 3 ani de 60% este mult superioară supraviețuirii în lipsa transplantului, care este de aproape 0% și care nu depășește 38% la 1 an în condițiile în care se efectuează dializa renală (ca și punte către transplantul hepatic). Totuși, un procent semnificativ de pacienți cu sindrom hepatorenal mor înainte de efectuarea transplantului.

O altă alternativă, dar nu exclusivistă de abordare a acestei probleme este efectuarea transplantului hepatic înainte de dezvoltarea sindromului hepatorenal. Există anumiți parametri care se folosesc ca factori predictivi pentru dezvoltarea sindromului hepatorenal la pacienții cirotici cu ascită, permițând identificarea pacienților cu risc crescut de a dezvolta această complicație: episoade anterioare ascitice, absența hepatomegaliei, status nutrițional nesatisfăcător, rata de filtrare glomerulară scăzută, uree și creatinină serice moderat crescute, Na seric scăzut, excreție urinară de sodiu mică, osmolaritate plasmatică scăzută, renina serică crescută, hipotensiune, varice esofagiene mari. Din 2002 a intrat în practica clinică scorul MELD, care realizează pretransplant o stratificare a riscului de deces utilizând un sistem de scorificare care include trei parametri: creatinina serică, bilirubina și indicele de protrombina (sub forma INR). Astfel, cu cât scorul MELD este mai mare (maxim = 40) pacientul are prioritate în momentul apariției unui organ compatibil. Astfel, cu cât valoarea creatininei este mai mare, pacienții cu SHR în evoluție au o șansă suplimentară de a primi un ficat compatibil.

7. Ruptura ombilicului

Este o complicație frecventă mai ales în fazele avnsate ale cirozei când starea de nutriție și troficitatea peretelui abdominal este precară. Factorul favorizant cel mai important este prezența ascitei în tensiune. Când se produce ruptura, în paralel cu pierderea ascitei poate apare și o hemoragie semnificativă și mai apoi infecția secundară a lichidului de ascită. Condiția beneficiază de tratament chirurgical, dar este preferabil a fi prevenită prin efectuarea de paracenteze în paralel cu terapia diuretică. In situația în care riscul de ruptură apare iminent sau când hernia devine ireductibilă, se recomandă intervenția chirurgicală electivă.

8. Hemoragia intraperitoneală

Este una din complicațiile mai rare ale cirozei hepatice. Mecanismele sunt diverse: ruptura spontană a unui vas venos, perforația accidentală a unui vas în timpul puncționării lichidului de ascită, ruptura unui nodul hepatic de regenerare, ruptura unui nodul hepatic malign. Hemoragia intraperitoneală poate apare la un pacient cunoscut cu ascită sau nu. Nu întotdeauna simptomatologia este exprimată. Se poate remarca: o mărire de volum a abdomenului, apariția anemiei, agravarea unui icter. În situații mai severe poate apare tabloul de anemie posthemoragică. Dat fiind faptul

că simptomele nu sunt totdeauna clare este necesar ca orice bolnav cu ascită să fie puncționat la internare. De asemenea, când un cirotic are semne de hemoragie dar care nu se exprimă ca hematemeză, melenă etc trebuie văzut dacă această hemoragie nu se produce intraperitoneal. Tratamentul vizează ameliorarea factorilor coagulării, susținerea hemodinamică. Dacă hemoragia continuă și ascita este franc hemoragică o evaluare chirurgicală se impune.

Tratamentul cirozelor hepatice

Tratamentul cirozei hepatice intenționează să acționeze în mai multe secvențe ale producerii și evoluției bolii, pe cel puțin 3 verigi:

1. Prevenirea și tratamentul factorilor cauzali inclusiv veriga hepatită cronică – ciroză (prevenția primară).
2. La ciroza odată constituită stoparea sau ameliorarea proceselor de alterare structurală.
3. Prevenirea și tratamentul complicațiilor.

1. În ce privește abordarea factorilor cauzali aceștia sunt obiectul de discuție al tratamentului hepatitelor virale, al alcoolismului, al steatohepatitelor nonalcoolice etc. În ce privește hepatitele cronice virale, tratamentul cu Peg-Interferon Alfa și Ribavirină constituie la ora actuală standardul terapiei în infecția cronică VHC (până în faza de ciroză compensată, inclusiv). Privitor la infecția VHB, în faza de hepatită cronică alternativele sunt tratamentul cu Interferon respectiv substanțele din categoria analogilor nucleosidici – Entecavir, Adefovir, Telbivudina sau Lamivudina, (aceștia prezentând avantajul că se pot administra inclusiv în stadiul de ciroză decompensată). Mai mult, tratamentul cu analogi nucleosidici în infecția cronică VHB poate induce o stopare și chiar o ameliorare a evoluției cirozei constituite, reprezentând de altfel și un standard al tratamentului pretransplant hepatic.
2. Odată constituită ciroza hepatică s-au încercat utilizarea de medicamente care încearcă să oprească procesul de agravare - colchicina, cortizoni, D penicilamina - dar fără rezultate. Odată constituită ciroza hepatică, terapiile specifice sunt cu atât mai puțin eficiente cu cât sunt inițiate mai tardiv. Vom detalia în cele ce urmează câteva din situațiile etiologice cele mai frecvente

   Așa cum am menționat anterior, în cirozele hepatice de etiologie virală există variante de tratament imunomodulator (cazul IFN) sau chiar specific (cazul analogilor nucleosidici), cu scopul de a încetini sau chiar opri evoluția bolii către decompensare, de a preveni dezvoltarea cancerului hepato-celular sau cel puțin de a menține un nivel cât mai scăzut al viremiei pretransplant.

   Ciroza compensată VHC beneficiază de tratamentul cu Peg-IFN alfa și Ribavirină, cu condiția excluderii contraindicațiilor (în principal citopenia semnificativă – Trombocite < 70000/mmc, Neutrofile < 1500/mmc, Hb < 10g/dl),

tulburările neuro-psihice, bolile cardio-respiratorii severe, insuficiența renală) și urmărind cu atenție pacientul pentru identificarea cât mai rapidă a dezvoltării complicațiilor.

Ciroza compensată VHB beneficiază de tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici. Dintre aceștia, sunt de preferat entecavirul sau adefovirul, având avantajul de a dezvolta în procent foarte mic rezistență la tratament prin aparitia de mutanți, așa cum se întamplă în cazul lamivudinei respectiv telbivudinei.

Alte forme etiologice de ciroză:

- *Ciroza autoimună* beneficiază de corticoterapie, cu rezultate foarte bune inclusiv în ce priveste speranța de viată, mai ales în cazul debutului bolii la vârsta adultă, cu condiția inițierii terapiei cât mai repede în cursul evoluției bolii;
- *Ciroza etanolică* beneficiază în primul rând de abstinența la alcool, rezultatele fiind cu atât mai benefice cu cât aceasta se realizează mai repede în cursul evoluției bolii;
- *Ciroza biliară primitivă* beneficiază de tratamentul cu acid ursodeoxicolic, cu beneficii mai ales în planul calității vieții;
- *Hemocromatoza* beneficiază de flebotomii și eventual tratament chelator cu desferoxamina (mai ales la pacienții cu manifestări cardiace sau care nu tolerează flebotomiile);
- *Boala Wilson* beneficiază de tratamentul chelator cu D-penicilamină sau trientin respectiv de administrarea de zinc; esențială este inițierea cât mai devreme a tratamentului în decursul evoluției bolii;
- *Cirozele cardiace* beneficiază de terapia specifică medicamentoasă și eventual chirurgicală, în scopul scăderii presiunii în sistemul cav.

3. Tratamentul și prevenirea complicațiilor

Acestea au fost deja discutate în cadrul capitolelor respective, dar vor fi succint trecute în revistă.

Tratamentul igienico-dietetic

Este important în ciroza hepatică - mai ales în fazele avansate. Restricția de sare și alcool sunt printre cele mai importante măsuri. De asemenea reducerea aportului de proteine - mai ales cele de calitate inferioară - este util mai ales când sunt și fenomene de encefalopatie hepatoportală. În ce privește reducerea aportului de proteine, acesta a reprezentat un standard al regimului alimentar al ciroticului, mai ales dacă existau și fenomene de encefalopatie hepatoportală manifestă. Studiile recente, ca și opinia experților, tind către o abordare mai nuanțată a acestei probleme. Astfel, se consideră că un cirotic poate tolera în bune condiții un aport de proteine de 1-2g/kg/zi (bazat pe carne slabă - pui,pește și pe proteine de origine vegetală – soia, orez etc.), cu atât mai mult cu cât majoritatea acestor pacienți suferă de un grad de malnutriție protein-calorică, pe care restricția proteică nu ar face decât să o înrăutățească. Consensul actual este reducerea (până la excludere) a cantității de proteine la

pacientul cu fenomene acute de encefalopatie hepatică severă, dar aceasta pare a fi rareori necesară la pacientul cu fenomene cronice de encefalopatie hepatoportală.

Activitatea fizică moderată trebuie chiar incurajată la pacientul cirotic în lipsa decompensărilor majore. Beneficiul este asupra musculaturii debilitate de boală dar și asupra digestiei, a tranzitului intestinal și nu în ultimul rând asupra stării psihice.

Hepatoprotectoarele

Deși sunt mulți ani de când studiile clinice au dovedit ineficiența lor, hepatoprotectoarele sunt printre cele mai utilizate medicamente în hepatita cronică și ciroză. Silimarina a fost unul din hepatoprotectoarele cele mai studiate și folosite, chiar dacă cu eficiență clinică dubitabilă. Essentiale, LIV 52, preparatele cu metionina, cu arginina, acid glutamic, sau aminoacizi (injectabili sau pe cale orală) - nu au confirmat în studiile de eficacitate clinică.

Tratamentul encefalopatiei hepato-portale

În primul rand trebuie identificați și tratați factorii precipitanți. Cel mai frecvent este vorba de hemoragia digestivă, peritonita bacteriană spontană, abuzul de diuretice, deshidratarea de alte cauze, diselectrolitemii, constipație, diverse infecții intercurente, medicația psihotropă, alimentația hiperproteică etc.

Medicamentul de elecție este lactuloza, un dizaharid care are câteva proprietăți care au eficiență în tratamentul encefalopatiei hepatice. În primul rând este un laxativ ușor tolerat, ce determină o bună evacuare a colonului, scăzând astfel substratul de formare a amoniacului și diverșilor falși neurotransmițători prin modificarea florei intestinale amonio-formatoare. De asemenea, determină transformarea florei de putrefactie în flora de fermentație - faptul determinând scaderea productiei colonice de falsi neurotransmitatori și amoniac.

O altă modalitate terapeutică ce se adresează florei intestinale - și concomitent prevenirii infecției spontane a lichidului de ascită - este administrarea de antibiotice cu efect la nivelul florei intestinale. Clasic se administra neomicină 250-1000mg/zi - care avea eficiență predominant pe flora intestinal; o alternativă este astăzi rifaximina, fiind un antibiotic non-resorbabil și cu mai puține reacții adverse decât neomicina, folosit cu succes în tratamentul EH, în doze de 800-1200mg/zi.

O altă opțiune este reprezentată de chinolone - norfloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina sunt considerate foarte eficiente atât pe combaterea florei intestinale amonio-formatoare cât și pe germenii răspunzători pentru infecția ascitei.

Pe termen scurt, cu o eficiență discutabilă și de scurtă durată, este utilizarea de flumazenil / Anexate, antidot al receptorilor benzodiazepinici.

Tratamentul ascitei

Începe cu restricția de sare, care într-o primă fază ar trebui redusă la 2-4g de sare/zi, lucru în general greu de realizat deoarece cuantificarea cantității de sodiu în mâncare este dificilă; în plus alimentația desodată are un gust adesea disagreabil.

Excesul de sare din corp se elimină utilizând diuretice. Medicamentul de elecție este spironolactona, care se începe cu o doza de 50mg/zi, putând fi crescută până la maxim 400mg/zi. O asociere foarte eficientă și frecvent folosită în scopul menținerii echilibrului electrolitic, în mod special a kaliemiei, este asocierea spironolactonei cu furosemid, ideal în proporție de 100/40.

Monitorizarea eliminării lichidului de ascită se face prin măsurarea diurezei și a curbei ponderale – este de dorit o scădere ponderala de cca 0.5-1kg/zi, dar la pacientul cu ascită masivă și edeme gambiere scăderea poate fi chiar și mai accentuată, în condiții de siguranță.

Dozele de spironolactonă pot fi crescute treptat, în paralel cu cele de furosemid, până către valorile maximale (400mg spironolactonă respectiv 160mg furosemid). Peste 90% din pacienții care respectă și dieta hiposodată vor răspunde eficient la terapia diuretică, dar există și posibilitatea ca schemele de tratement diuretic folosite maximal să nu aibă efect și atunci ascita este definită ca fiind refractară.

Ascita în tensiune necesită paracenteză de 3-6 l ca primă manevră terapeutică la internare, urmată de trecerea pacientului pe tratament diuretic per os și dietă. Subliniem din nou importanța prelevării de lichid de ascită în scop diagnostic pentru excluderea PBS (o cauză frecventă de decompensare a ascitei).

Deși inițial creditată ca fiind eficientă, utilizarea infuziei de albumina este din ce în ce mai puțin utilizată nu s-a putut dovedi eficientă în studii mari, randomizate. Albumina este costisitoare, are efecte fugace și rezultate discutabile. Se utilizează totuși cu rezultate favorabile atunci când se efectuează paracenteze de volum mare – mai ales la pacienții cu ascite refractare la terapia diuretică. Se recomandă administrarea a 5-10g albumină /L de ascită evacuat. Scopul principal este acela de a nu agrava funcția renală, aflată într-un echilibru delicat la acești pacienți.

Ascitele rezistente la tratament mai beneficiază de o restricție de aport lichidian și clasic erau urmate de recomandarea de restricție hidrică. În realitate, doar restricția de sodiu este importantă, stiut fiind că apa urmează pasiv sodiul. Trebuie reținut că restricția hidrică este greu de suportat de către pacient și de altfel puțin eficientă; situațiile care ar impune o restricție hidrică ar fi dezvoltarea relativ bruscă a unei hiponatremii sub 120mmol/L (o valoare destul de frecvent intalnită la cirotici) sau scăderea cronică a Na sub 110mmol/L, situații în care este posibilă instalarea simptomelor de edem cerebral (confuzie, vărsături, convulsii, comă).

Alternativele terapeutice în situația ascitei refractare sunt patru: transplantul hepatic, ca modalitate definitivă de rezolvare a bolii hepatice de fond, montarea unui TIPS(vezi și capitolul hemoragii digestive superioare), paracenteze terapeutice repetate indefinit și, ca ultimă alternativă, șuntul peritoneo-venos. Acesta din urmă reprezintă o alternativă de a treia linie, fiind grevată de numeroase complicații și nedemonstrând în trialuri vreun efect pozitiv asupra supraviețuirii.

Tratamentul tulburărilor de coagulare

În formele ușoare se poate administra vitamina K.

Tulburările de coagulare severe se tratează prin transfuzia de plasmă proaspătă care aduce toți factorii coagulării.

Trombocitopeniile, fapt frecvent în tabloul hematologic al cirozelor hepatice, sunt rareori o cauză în sine de hemoragie. Utilizarea concentratului trombocitar este adesea un gest excesiv, costisitor si ineficient. Ca urmare necesitatea de transfuzie de masă trombocitară trebuie să fie un procedeu de excepție cu indicații stricte: intervenții chirurgicale, hemoragii cerebrale. Efectele transfuziei cu masă trombocitară sunt fugace, constituind, pe lângă costurile ridicate, un argument în plus pentru utilizarea ei doar în situații bine argumentate.

Prevenirea hemoragiei digestive variceale

La varicele esofagiene/gastrice cu stigmate de sângerare trebuie prevenita sângerarea.

Vorbim pe de o parte de prevenția primară, care presupune prevenirea primului episod de sângerare iar pe de altă parte de prevenția secundară, care presupune prevenirea resângerării.

Prevenția primară se adresează varicelor mari (peste 5mm diametru) sau varicelor cu stigmate de sângerare (semne roșii) datorită riscului vital pe care îl comportă orice episod de sângerare variceală. Atunci când există posibilitatea măsurării gradientului venos porto-hepatic (GVPH) se consideră că o valoare de peste 12 mmHg crește semnificativ riscul unui episod de sângerare variceală.

Medicamentul cu o eficiență dovedită este propranololul, iar mai recent și nadololul. Dozele se administrează oral, în 1-3 prize pe zi, criteriul clinic de eficiență fiind ca alura ventriculară să scadă cu 25% din valoarea bazală - de obicei până la 50-60 bătăi pe minut. Dozele recomandate sunt de 40-300mg/zi, începând cu doza minimă și crescând doza până se atinge AV propusă sau se demonstrează o scădere a GVPH sub 12mmH (sub această valoare riscul de sângerare este minim). Unii autori recomandă utilizarea unei singure administrări seara, pe criteriul că sângerarea variceală se produce cel mai frecvent noaptea sau în cursul dimineții. Conform farmacocineticii medicamentului, acesta ar trebui administrat în trei prize/zi. Dozele la care se atinge efectul scontat sunt de regula intre 60-160mg/zi, dar din păcate efectul terapeutic nu este obținut decat la 30-40% din pacienți, ținând cont și de faptul că o proporție importantă (cca 20%) trebuie să întrerupă medicamentul datorită reacțiilor adverse (scăderea TA sub 90mmHg sau a AV sub 50/min).

O alternativă la propranolol este nadololul, de asemenea un beta-blocant neselectiv, care se poate administra într-o singură doză/zi, începând cu 20mg/zi.

În cazul pacienților non-responsivi la terapia cu beta-blocante sau care au contraindicații pentru folosirea acestora, alternativa este reprezentată de terapia endoscopică. Bandarea variceală este preferată, (scleroterapia fiind nerecomandată in prevenția primară), datorită efectelor adverse mai puține și necesității a mai puține ședințe de bandare.

O meta-analiză a comparat eficiența tratamentului cu beta-blocante vs. terapia endoscopică în prevenirea primului episod de sângerare variceala, negăsindu-se nici o diferență semnificativă în ce privește probabilitatea de sângerare și nici mortalitatea, astfel încât tratamentul cu betablocante rămâne un standard al prevenției primare a hemoragiei variceale, bandarea variceală fiind a doua opțiune.

Bibliografie selectivă

Conn H.O., *Hepatic encephalopathy*. In Schiff L., Schiff E.R., *Diseases of the Liver*, Philadelphia, Jb Lippincott, 1993, 1036-1060.

Dhiman R.K., Sawney M.S., Chawla Y.K. et al, *Efficacy of lactulose in cirrhotic patients with subclinical hepatic encephalopathy*. AmJ Gastroenterology, 2000, 95: 2029-2034.

Mammen E.F., *Coagulation defects in liver disease*. Med Clin North Am, 78:545-554, 1994.

Soriano G., Guarner C., Tomas A. et al, *Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage*. Gastroenterology, 1992, 103:1267.

CAPITOLUL XIX

CANCERUL HEPATIC PRIMITIV ȘI METASTATIC

Dr. Andreea Hortopan

1. TUMORI HEPATICE MALIGNE PRIMITIVE

1A. CANCERUL HEPATOCELULAR

Introducere

CHC este o proliferare neoplazică de origine hepatocitară. Este cel mai frecvent cancer primitiv al ficatului. Uzual se grefează pe o ciroză hepatică, mai rar pe o hepatopatie cronică noncirotică și excepțional pe un ficat sănătos. Este cea mai frecventă tumoră epitelială hepatică malignă.

Incidența

CHC se află pe locul 5 ca incidență în lume, cu 500.000 până la 1.000.000 de cazuri noi anual.

Incidența variază foarte mult între diferite zone geografice, corelându-se cu zonele puternic endemice pentru hepatita B (China și Sud-Estul Asiei). În Europa, incidența **CHC** este intermediară în țările estice și sudice și joasă în țările nordice și vestice, incidența corelându-se cu incidența hepatitei B și C.

În ultimele 2 decenii s-a evidențiat o creștere a incidenței **CHC** în țările dezvoltate economic, ceea ce ar putea fi determinat de creșterea longevității populației, ca și de supravietuirea mai îndelungată a ciroticilor, **CHC** devenind cauza majoră de deces a acestora. O altă cauză este creșterea incidenței hepatitei C, datorită transmiterii virusului C prin transfuziile efectuate în anii 60-70, după excluderea donatorilor AgHBs pozitivi sau prin utilizarea de droguri i.v.

Incidența anuală a **CHC** dezvoltat pe ciroza hepatică este de 1-4 la 100 de cazuri.

Vârsta. **CHC** este un cancer dependent de vârstă; apare rar la copii și adolescenți. Incidența crește progresiv cu vârsta, apărând frecvent după 50 de ani și având tendința de scădere după 70 de ani.

Sexul. **CHC** se dezvoltă mai frecvent la barbați față de femei (raport 3-8/1).

Factorul genetic. Riscul de **CHC** nu este uniform la persoanele infectate cu virusurile B și C sau expuse consumului de aflatoxine. Există o concentrare familială a **CHC,** sugerând intervenția unui factor genetic în dezvoltarea **CHC**. Există o asociere mai frecventă cu **CHC** a unor mutații ale enzimelor hepatice, de exemplu: aril-amin N acetiltransferaza, enzimă implicată în activarea/inactivarea carcinogenilor prin N-acetilare.

Etiopatogeneză. Se consideră că **CHC** este consecința degenerării neoplazice a nodulilor de regenerare din ciroză, în special ai celor de mari dimensiuni, leziunea premergatoare fiind displazia.

Există 4 cauze majore de **CHC**: hepatita virală B și C, ciroza hepatică și consumul de aflatoxine.

Cauzele minore sunt: hemocromatoza, deficitul de alfa 1 antitripsină, boala Wilson, ciroza biliară primitivă, estrogenii, consumul de alcool, fumatul.

Peste 75% din **CHC** la nivel global este determinat de infecția cronică cu **VHB** și **VHC**.

În cazul **CHC** dezvoltat pe ciroza hepatică coexistă un cancer și o ciroză cu stare precară a ficatului, particularități care condiționează prognosticul și demersul terapeutic.

1. Virusul hepatitic B

Este cel mai important factor de risc pentru **CHC**.

CHC se poate grefa la purtători cronici de Ag.HBs, bolnavi cu hepatită cronică și ciroză hepatică cu **VHB** (în acest din urmă caz riscul de **CHC** fiind substanțial crescut, ciroza dezvoltată pe fondul infecției cu **VHB** fiind cel mai important factor etiologic al **CHC**.

În lume există aproximativ 400 milioane de purtători cronici de Ag.Hbs. Ciroza dezvoltată pe fondul infecției cu **VHB** este cel mai important factor etiologic al **CHC**.

Ciroza hepatică cu **VHB** se complică în 15-25% din cazuri cu un **CHC**, care se dezvoltă la 20-40 de ani după contaminare. Riscul de **CHC** crește la subiecții cu replicare virală activă (Ag.HBe pozitivi).

Dovezile rolului carcinogenetic al **VHB** constau în prezența Ag.HBs în citoplasma celulelor normale la pacientii cu **CHC**, producerea de Ag.HBs de către linii celulare derivate din **CHC** uman, integrarea **ADN-VHB** în ADN-ul celulelor tumorale la 95% din pacienții cu **CHC** pe fond de infecție cronică cu **VHB**. Integrarea este urmată de efecte carcinogene directe și indirecte. Unele mutații ale **VHB** pot interveni în carcinogeneză. Mutații în codonii genei **VHB** X au fost detectate la 60-90% din pacienții cu **CHC** și infecție virală B, iar produsul genei, proteina X, este capabil să inducă cancer hepatic în condiții experimentale în absența hepatitei cronice. Proteina X inactivează apoptoza mediată de p53 și inhibă reparația ADN-ului celular lezat și modulează activarea transcripțională a genelor care reglează creșterea celulară. Alte mutații au fost evidențiate în regiunea genei S și mai recent în regiunea precore.

De asemeni infecția cronică cu **VHB** produce inflamație, turn-over celular crescut hepatocitar și ciroză. Infecția cu **VHB** la naștere (transmisia perinatală de la mama la făt) mărește riscul dezvoltării **CHC** în cursul vieții de până la 50% la bărbați și

20% la femei. Asocierea cu infecția cu **VHC**, VHD, consumul crescut de alcool sau aflatoxine măresc riscul carcinogenetic al **VHB**.

2. Virusul hepatitic C

În țările dezvoltate, **VHC** reprezintă factorul de risc major pentru **CHC**. O dată constituită ciroza, **CHC** se dezvoltă cu o incidență de 5-7% pe an.

Coinfecția cu **VHB**, prezentă la 2-13% din pacienții cu hepatită virală C se asociază cu un risc de dezvoltare a **CHC** de 3-5 ori mai mare decât al fiecarei infecții luate separat. Vârsta avansată la achiziționarea infecției, sexul masculin, consumul de alcool, obezitatea și coinfecția cu HIV sunt factori adiționali de risc cancerigen la bolnavii cu hepatită cu virus C. Cel mai probabil genotipul I prezintă un risc mai mare de **CHC**.

Aproape toate hepatocarcinoamele legate de **VHC** apar pe ficat cirotic sau cu hepatită cronică. Fiind un virus ARN, acesta nu se poate integra în ADN-ul hepatocitar, deci **VHC** nu ar fi direct carcinogenetic. Totuși, ARN-**VHC** a fost detectat și în tumori care au aparut pe ficat cvasinormal, și experimental s-a demonstrat efectul carcinogenetic al proteinei core a **VHC**. Proteina ***core*** influențează diverse funcții celulare printre care apoptoza și reprimă activitatea genei supresoare tumorale p53.

Patogeneza CHC în infecția virală cu VHB și VHC. Nu s-au constatat activări ale protooncogenelor în carcinogeneza hepatică.

În privința genelor supresoare s-a constatat că HBX, ca și proteina core a **VHC** pot reprima activitatea p53.

3. Ciroza hepatică și hepatita cronică

70-90% din cancerele hepatice se dezvoltă pe fondul unei ciroze.

Probabilitatea de a dezvolta **CHC** în ciroza cu **VHB** este de 2,4% pe an și de 5-7% pe an în ciroza cu **VHC**.

Sexul masculin, vârsta avansată, durata lungă și severitatea bolii sunt, alături de etiologie, principalii factori de risc pentru dezvoltarea cancerului în ciroză.

Ciroza hepatică are un efect promotor pentru carcinogeneză, datorită ciclurilor repetate de necroză și regenerare hepatică. Țesutul regenerat este mai susceptibil la carcinogenii din mediu. Focare de displazie apar în nodulii de regenerare, urmate de transformare neoplazică.

CHC se dezvoltă rar pe ficat necirotic; acest fapt se poate întâmpla mai ales în infecția cu **VHB** (în zone endemice), în hemocromatoză, uneori în infecția cu **VHC**.

4. Aflatoxinele

Aflatoxina b1, produsă de fungi (Aspergillus flavus), este un factor de risc major pentru **CHC** în unele regiuni tropicale și subtropicale. Contaminează cerealele și alunele depozitate în condiții de căldură și umiditate. Există o corelație puternică între **CHC** și ingestia de aflatoxine în unele zone din Asia și Africa. Agenția Internațională de Cercetare a cancerului a recunoscut aflatoxinele drept carcinogen uman (grupul IA) din 1993.

Există o posibilă relație între expunerea la aflatoxina b1 și inducerea unei mutații specifice la nivelul genei supresoare tumorale p53.

Legarea covalentă a aflatoxinei b1 de ADN-ul hepatic este o etapă critică în hepatocarcinogeneză. Vârsta avansată, consumul de alcool și infecția cu **VHB** pot mări riscul carcinogenetic al aflatoxinei.

5. Hemocromatoza

Până la 45% din bolnavii cu hemocromatoză ereditară pot dezvolta **CHC**. Carcinomul apare mai ales în prezența cirozei, dar poate apare și pe ficat necirotic, excesul de fier fiind prin el însuși cancerigen. Producerea de radicali liberi și efectul fibrogenetic al fierului sunt mecanismele carcinogenezei la acesti bolnavi.

Când leziunile hepatice de ciroză sau fibroză au aparut deja pe fondul excesului de fier, tratamentul hemocromatozei prin sângerare sau chelatori nu scade riscul apariției **CHC**.

6. Ciroza biliară primitivă

Este un factor minor de risc pentru **CHC**, care pare să fie mai mare la barbați decât la femei.

Ciroza biliară secundară, cea din sindromul Allagille, boala Byler sau Rendu-Osler, se asociază arareori cu **CHC**.

7. Steatohepatita non-alcoolică (SHNA)

CHC se grefează în până la 29% din cazuri pe ciroza criptogenetică determinată de **SHNA**.

8. Tumorile benigne hepatice

Adenomul hepatic care complică glicogenoza tip I se transformă ușor și frecvent în **CHC**. Adenomul asociat consumului de steroizi anabolizanți se poate și el complica cu **CHC**. Cel asociat consumului de anticoncepționale orale se complică foarte rar cu **CHC** sau deloc.

9. Alcoolul

CHC se dezvoltă la 10-20% din bolnavii cu ciroză alcoolică. Există posibilitatea apariției **CHC** la bolnavi cu CH alcoolică compensată, și care au intrerupt consumul de etanol de mai multi ani. Alcoolul insuși nu este cancerigen pentru ficat, dar poate juca un rol co-carcinogen în cirozele virale, la muncitorii expuși la clorura de vinil sau la marii fumători. Mecanismele prin care alcoolul intervine în carcinogeneza hepatică sunt inducerea cirozei hepatice, modularea carcinogenezei inițiată de virusurile hepatitice B și C, prin activarea carcinogenilor de mediu consecutiv inducției enzimatice hepatice, și prin alterarea membranelor celulare.

10. Fumatul

Mai multe studii recente indică o incidență crescută a **CHC** la marii fumători, ca și efectul aditiv al fumatului la alți factori carcinogenetici (**VHB**, **VHC**, aflatoxine).

11. Hormonii estrogeni

Consumul de anticoncepționale pare să aibă efect carcinogenetic la femeile din zone de incidență joasă a **CHC**, dar nu și în zonele cu incidență înaltă a **CHC** și infecție cu **VHB**.

12. Dieta

Reducerea consumului de fructe și legume proaspete s-a corelat cu incidența **CHC** în unele studii, sugerând un eventual efect protector al acestora.

13. Alte condții asociate

Boala Fanconi, mai ales tratată cu steroizi anabolizanți, se complică cu **CHC**.

CHC este frecvent în Africa și Așia la bolnavii suferind de o formă particulară de sindrom Budd-Chiari caracterizată prin prezența unui diafragm pe vena cavă inferioară. **CHC** este o complicatie foarte frecventă a galactozemiei și tirozinemiei.

Morfopatologie

Macroscopic

CHC se clasifică în 3 tipuri:

1. **Expansiv** - tumoră unică, adesea încapsulată, care crește prin expansiune. Apar tumori fiice prin invazie pe cale portală. Există un risc crescut de ruptură tumorală cu hemoperitoneu.
2. **Infiltrativ** - cu margini slab definite, și constă în noduli tumorali de diferite dimensiuni care se intercalează în țesutul hepatic.
3. **Multifocal** - constă în prezența de noduli multipli, de dimensiuni aproximativ egale. Când nodulii sunt numeroși și diseminați în tot ficatul, realizează tipul difuz.

CHC este o tumoră hipervascularizată de ramuri ale arterei hepatice.

În peste 50% din cazuri apare invazia tumorală a trunchiului sau ramurilor venei porte. În 10% din cazuri există invazia venelor suprahepatice și în 5% din cazuri a căilor biliare. În majoritatea cazurilor țesutul hepatic extratumoral este sediul unei ciroze hepatice.

Metastazele extrahepatice sunt frecvente, se produc pe cale hematogenă, limfatică, infiltrarea organelor vecine și diseminare peritoneală. Se dezvoltă în special în plămân, peritoneu, suprarenale și schelet.

Microscopic

Gradul de anomalii hepatocitare este extrem de variabil, de la hepatocite cvasi-normale pâna la celule atât de diferite încât este greu de afirmat originea lor hepatocitară (realizând spectrul **CHC** bine, moderat și slab diferențiate). În general **CHC** pe ficat cirotic sunt bine diferențiate, în timp ce **CHC** pe ficat necirotic sunt slab diferențiate.

Timpul mediu de dublare tumorală este de 4-6 luni.

O variantă histologică este **CHC fibrolamelar**, caracterizat prin prezența de hepatocite tumorale eozinofile, inserate în țesutul hepatic sub formă de lamele, în alternanță cu tesut conjunctiv. Este voluminos, dispus mai frecvent în lobul stâng, frecvent cu arii chistice și de necroză, adesea neîncapsulat și adesea cu o zonă centrală cicatriceală. Dacă este rezecat are prognostic mai bun decât **CHC** tipic.

Diagnostic

Diagnostic clinic

Tumora în stadiul avansat este ușor de diagnosticat, prezentând semne și simptome caracteristice.

În stadiile precoce, diagnosticul este dificil, neexistând manifestari clinice caracteristice.

Pe primul plan sunt în marea majoritate a cazurilor manifestările clinice ale cirozei hepatice. Poate atrage atenția asupra dezvoltarii unui **CHC**, o agravare bruscă, fără o cauza aparentă a bolii cronice hepatice (apariția icterului, ascitei, scădere rapidă în greutate, creșterea în dimensiuni a ficatului, agravarea insuficienței hepatice).

Cel mai frecvent bolnavii acuză dureri în hipocondrul drept sau epigastru, însoțite de balonări, sațietate precoce, inapetență, astenie fizică și psihică, scădere ponderală. Simptomatologia evoluează rapid spre agravare.

La examenul obiectiv se remarcă semnele clinice de ciroză hepatică, în cazul dezvoltării **CHC** pe fondul acesteia. Ficatul este frecvent mărit în dimensiuni, cu suprafața neregulată, nodulară, consistență dură (cartilaginoasă).

Uneori la presiunea cu stetoscopul pe aria hepatică se percepe un suflu de tip arterial, determinat de hipervacularizația tumorii sau de o fistulă arteriovenoasă tumorală și rareori un zgomot cu caracter de frecătură (acesta apare mai frecvent în metastaze sau abcese hepatice).

Splenomegalia poate fi prezentă și ea, în cadrul bolii hepatice cronice.

Ascita poate fi prezentă în cadrul bolii hepatice cronice preexistente, prin agravarea HTP de catre invazia tumorală portală sau prin metastaze peritoneale(în acest caz se depistează celule tumorale în lichidul de ascită).

Pacientul este emaciat, icteric, uneori febril.

În cadrul tabloului clinic pot apare o serie de manifestări paraneoplazice, determinate în general de sinteza și secreția de către tumoră a unor hormoni și substanțe biologic active.

Cea mai frecventă manifestare paraneoplazică a **CHC** este poliglobulia. Apare la un numar redus de pacienți dar este foarte sugestivă pentru **CHC**. Cauza ei este producția tumorală de eritropoietină.

Hipoglicemia apare mai rar, dar poate determină manifestării clinice grave, până la convulsii, comă hipoglicemică, putând fi motivul de prezentare a pacientului la medic. Cauza este producția tumorală a unui precursor cu greutate moleculară mare al factorului de creștere insulin-like (IGF).

Alte sindroame paraneoplazice asociate **CHC**:

- Hipercalcemie;
- Modificări sexuale - ginecomastie, feminizare;
- Hipercolesterolemie;
- HTA sistemică;
- Diaree secretorie;
- Porfirie;
- Sindrom carcinoid;
- Osteoporoză;
- Osteoartropatie hipertrofică;
- Tromboflebita migratorie;
- Manifestări cutanate - dermatomiozita, pitiriazis rotunda.

Explorări biologice

Sunt necaracteristice pentru diagnostic. Când tumora este mică sau se dezvoltă pe un ficat normal probele de laborator pot fi normale.

Hemograma evidențiază anemie, uneori poliglobulie prin mecanism paraneoplazic, sau ușoară leucocitoză, în contrast cu manifestările frecvente de hipersplenism ale bolnavului cirotic.

Probele funcționale hepatice sunt necarateristice pentru diagnosticul **CHC**, evidențiind hepatopatia preexistentă. Creșterea nivelului colesterolului seric - sintetizat de novo de tumoră - poate fi sugestivă în absența colestazei.

Enzimele de colestază pot fi modificate, mai ales gamma glutamiltranspeptidaza. Sugestivă este creșterea ei disociată față de fosfataza alcalină.

Markerii tumorali serici sunt reprezentați de alfafetoproteina (AFP), AFP fucozilată, des-gamma-carboxiprotrombina. Alți markeri, cum sunt feritina, antigenul carcinoembrionar (CEA), calcitonina, CA 125, fibrinogenul sunt mai puțin sensibili pentru diagnostic.

AFP este o alfa-1 globulină prezentă în serul fetal, care crește doar în condții patologice la adult (normal 0-20 ng/ml). Diagnostică pentru **CHC** este creșterea peste 500 ng/ml.

Există creșteri (adesea moderate) peste nivelul normal al AFP care pot apare în:

- afecțiuni hepatice acute sau cronice în pusee de citoliză;
- malformații fetale ale tubului neural;
- cancere de căi biliare și stomac (creșteri sub 500 ng/ml);
- sarcina;
- creșteri fals pozitive pot apare și în alte tumori, în special teratoamele ovariene sau testiculare.

În absența acestora, valoarea AFP de peste 500 ng/ml este patognomonică pentru **CHC**. În funcție de sensibilitatea metodei de dozare utilizată, AFP crește în 60-95% din **CHC**. În cazul tumorilor mici, sub 3 cm, 35% din pacienți au valori normale ale AFP. Simplitatea detectării, costul și sensibilitatea fac din AFP markerul cel mai utilizat în diagnosticul și screeningul **CHC**.

Dozarea periodică a AFP și a des-gamma-carboxiprotrombinei (precursor al protrombinei, care este un marker al **CHC**), este utilă în depistarea precoce a recurențelor **CHC** după tratament curativ.

Examenul histopatologic și citologic

În ficatul cirotic

Puncția biopsie hepatică (PBH) rămâne standardul de aur pentru diagnosticul histopatologic al formațiunilor tumorale hepatice.

În ultimele decenii se folosește mult și tehnica de citologie prin aspirație cu ac fin (FNAC), care este mai putin invazivă.

PBH nu este indicată de rutină în diagnosticul **CHC**, ci numai în cazuri incerte după evaluarea clinică, biologică și imagistică.

Există riscul de însămânțare pe traiectul acului de puncție. Este utilă în bilanțul pretransplant hepatic, pentru evitarea unui diagnostic fals pozitiv de **CHC**.

Se evidențiază caracterele tumorale prin examenul histopatologic clasic, ca și prin tehnici speciale ca imunohistochimia, imunocitochimia, electronomicroscopia, flowcitometria (detectarea cantitățiii de ADN celular), testarea genetică și diagnosticul molecular. Prin imunohistochimie se pot evidenția anticorpi tipici pentru **CHC**, de exemplu Hep Par 1, AFP, CEA policlonal, citokeratine.

Dezavantajul FNAC față de PBH este că nu oferă suficiente detalii de arhitectură hepatică, neputând în general să evidențieze relația tumorii cu structurile vasculare și biliare, mai bine evidențiate pe materialul prelevat prin PBH.

În ficatul necirotic

Leziunile nodulare pot fi reprezentate de hiperplazia nodulară focală, adenomul hepatic, hemangiom sau **CHC**. Există dificultăți de diagnostic histopatologic în aceste cazuri, în cazul prelevarii de material bioptic prin FNAC, aceste tumori benigne putând prezenta atipii celulare minime, care pot preta la confuzii cu **CHC**.

O altă dificultate de diagnostic histopatologic o reprezintă diferențierea între o tumoră primitivă hepatică și una secundară (metastaze), în cazul leziunilor cu caractere histopatologice cert maligne.

Există limite ale PBH în cazul tumorilor mici, precoce, rata de rezultate fals negative ajunge până la 40%, uneori putând fi și greu de abordat datorită localizării. În tumorile mari, există riscul de complicații - hemoragie intrahepatică sau peritoneală, însămânțare pe traseul acului (la 3% din pacienți).

Tehnici imagistice

În evaluarea rezultatelor imagistice se pornește de la premiza că orice leziune focală care se dezvoltă în ficatul cirotic este foarte probabil neoplazică, cel mai frecvent un **CHC**. Cea de-a doua premiză este că cele mai multe **CHC** sunt hipervascularizate în faza arterială a evaluării CT sau RMN, spre deosebire de celelalte leziuni focale.

Diagnosticul de **CHC** se stabilește fie prin evidențierea prin 2 tehnici imagistice a unui nodul cu diametru peste 2 cm, hipervascularizat, fie printr-o singură tehnică imagistică (ecografie, CT sau RMN, angiografie) asociată cu un nivel al AFP de peste 400 ng/ml.

Tehnicile imagistice evidentiaza formațiunile tumorale hepatice datorită diferenței de contrast cu parenchimul hepatic din jur. Sensibilitatea de detectare depinde de dimensiunile tumorii și de diferența de contrast față de parenchimul normal.

CHC se poate prezenta imagistic ca un nodul unic-mic sau mare, noduli multipli sau să aibă un aspect infiltrativ difuz.

Dificultatea de diagnostic este crescută de neomogenitatea ficatului cirotic, pe care se dezvoltă uzual **CHC**, datorită prezenței în cantități variabile de țesut fibros, steatoza asociată, noduli de regenerare, etc. Se utilizează medii de contrast pentru augmentarea diferenței de intensitate între nodulul tumoral și parenchimul hepatic normal, și pentru aprecierea diferenței de vascularizație între cele 2 tipuri de țesut, normal și tumoral.

1. Ecografia

CHC apare ca o zona de ecogenicitate diferită față de restul țesutului din jur. Tumorile mici pot fi hiper, hipo sau izoecogene, în ultimul caz putând fi detectate ecografic doar dacă au o pseudocapsulă. Tumorile mari au structură mixtă, cuprinzând și zone de necroză. Un element important este detectarea invaziei tumorale în sistemul port sau al venelor suprahepatice. Pentru aprecierea vascularizației tumorale se utilizează ecografia Doppler și power Doppler.

Angiografia ultrasonografică, prin evaluarea cu agenți de contrast cu microbule (levovist), permite evaluarea corectă a leziunilor hepatice focale. Diferențiază nodulii cirotici macrodegenerativi și displazici, care sunt hipovascularizați, de **CHC**, care are o hipervascularizație anarhică. Este modalitatea de referință de diagnostic pozitiv și diferențial al **CHC**.

Pentru tumorile de mici dimensiuni ecografia nu poate fi singura metodă imagistică de diagnostic, fiind necesară completarea ei printr-o altă metodă, mai performantă.

2. Computer tomografia

Tumorile mari sunt heterogene, frecvent multifocale, frecvent invadează căile biliare, vena portă și venele suprahepatice, ceea ce facilitează diagnosticul.

Actualmente, CT spiral este metoda de elecție de screening și diagnostic precoce al **CHC**. Majoritatea **CHC**, chiar cele precoce, sunt hipervascularizate, au un flux

arterial crescut care le face mai usor detectabile în faza arterială precoce, urmate de o dispariție rapidă a contrastului (‘wash-out’), leziunea fiind hipovascularizată în faza portală. Câteodată apare o opacifiere precoce a unei ramuri portale intrahepatice sau a venelor suprahepatice atestând o fistulă arteriovenoasă intratumorală.

Diferențierea față de nodulul de regenerare se face datorită dimensiunilor de peste 3 cm, hipervascularizației și invaziei vasculare, eventual a căilor biliare, determinate de **CHC**.

CT lipiodolată - se bazează pe hipervascularizația **CHC** și pe faptul că hepatocitele tumorale, spre deosebire de cele normale, rețin lipiodolul timp îndelungat. Se face o arteriografie celiacă cu lipiodol urmată de explorare CT la 2-4 săptămâni.

3. Rezonanța magnetică nucleară

Poate fi utilă dacă CT nu este concludent. Tumorile au intensitate variabilă, dar tipic sunt hipointense pe imaginile T1 ponderate și hiperintense pe imaginile T2 ponderate (aspectul ultim este prezent în cvasitotalitatea **CHC**).

Dar aspectul cel mai specific constă în hipervascularizarea arterială. Dintre leziunile focale hepatice, puține sunt hipervascularizate: unele metastaze de carcinoame neuroendocrine, sau de la carcinomul renal, care sunt însă rare pe ficatul cirotic, unele hemangioame, dar acestea au aspect CT și RMN tipic, sau angiomiolipoame, care sunt extrem de rare. (19,20)

4. Angiografia

Tehnicile performante de CT spiral și RMN au redus mult utilitatea angiografiei celiace în diagnosticul **CHC**. Tumora se caracterizează prin hipervascularizația precoce, omogenă când tumora este mică și heterogenă când aceasta este mare. În timp precoce, permite diagnosticul fistulelor arteriovenoase (portale sau suprahepatice). Timpul portal detectează invazia în trunchiul și ramurile venei porte.

5. Explorarea izotopică

Este mai puțin utilizată datorită performanțelor angiografiei ultrasonografice și a CT spirale.

De reținut că tehnicile imagistice subevaluează adesea stadiul tumorii, ceea ce poate crea dificultăți în cazul tratamentului **CHC** prin rezecție.

În cazul în care se planifică o intervenție curativă (transplant, rezecție), trebuie evaluată prezența metastazelor la distanță (CT toracic, scintigrafie osoasă, etc).

Strategia de diagnostic al CHC

La un pacient cunoscut cu ciroză hepatică, cu tumoră de peste 2 cm diametru, posibilitatea ca aceasta să fie **CHC** este de 95%. În acest caz se dozează AFP și dacă aceasta este crescută se confirmă diagnosticul. Alte investigații (CT sau RMN, angiografie, etc.), sunt necesare doar pentru stabilirea oportunităților de tratament.

Dacă AFP este normală, se procedează la o explorare imagistică suplimentară (CT, RMN sau angiografie cu lipiodol cu explorare CT ulterioară). Dacă persistă dubii asupra diagnosticului, se poate indica PBH.

Dacă la ecografie se evidențiază un nodul sub 2 cm diametru, probabilitatea ca acesta să fie **CHC** este de aproximativ 75%. Se evaluează AFP, se practică alte examene imagistice. Dacă acestea sunt neconcludente, se va efectua PBH sau FNAC, sau există posibilitatea de a urmări imagistic la scurt timp tumora pentru a-i evalua creșterea în dimensiuni.

Dacă pacientul nu are ciroză hepatică, și se evidențiază imagistic o masă tumorală, se determină AFP. Daca nivelul seric este crescut se caută prezența unei tumori gonadale. Dacă aceasta este exclusă, atunci **CHC** este confirmat. Dacă AFP este normală, trebuie căutate alte cauze decât **CHC** și sunt necesare investigații imagistice suplimentare ale masei tumorale. Dacă acestea sugerează **CHC**, atunci se indică PBH sau FNAC.

Diagnostic diferențial

Problema principală constă în diferențierea față de metastazele hepatice. Acestea sunt de obicei multiple, ficatul uzual este necirotic iar invazia portală este rară. AFP este negativă dar se pot detecta alți markeri tumorali pozitivi, în legatură cu tumora primară. Metastazele nu sunt hipervascularizate decât în rare cazuri. Diagnosticul se stabilește prin CT spiral,eventual PBH.

Diferențierea de tumorile hepatice benigne și macronodulii de regenerare se face prin tehnici imagistice și pe baza examenului histopatologic.

Profilaxia CHC

Având în vedere că actualmente **CHC** este principala cauză de deces a pacienților cirotici, și gravitatea prognosticuui, rezultă necesitatea unei profilaxii eficiente.

Profilaxia primară

Se referă la evitarea bolii acute prin măsuri de igienă, evitarea expunerii la virus și vaccinarea anti **VHB**, prevenirea cronicizării hepatitei acute prin tratament, abstinența de la alcool, evitarea medicamentelor hepatotoxice, prevenția evoluției spre ciroză hepatică prin tratament antiviral anti**VHB** și **VHC**.

În privința prevenției infecției cu **VHB**, vaccinul anti**VHB** este considerat ca fiind primul vaccin antitumoral aplicat pe scară largă.

Prevenția infecției cu **VHC** se face prin excluderea donatorilor de sânge **VHC** pozitivi și tratament cu interferon al hepatitei C, acute sau cronice, capabil să reducă dezvoltarea cirozei hepatice și a **CHC**. Incidența **CHC** la bolnavii tratati cu interferon s-a redus nu numai la responsivi, ci și la nonresponsivi, comparativ cu cei netratați. Cauza este proprietatea interferonului alfa de inhibiție a producției hepatice de factori promotori tumorali pentru **CHC**, și a efectului propriu de inhibare a creșterii tumorale. Acest efect se adresează specific infecției cu **VHC**, nu și celei cu **VHB**.

Profilaxia secundară; programe de screening și supraveghere a CHC

Se adresează pacienților cu risc: vârstă peste 55 ani, ciroză hepatică cu **VHB**, **VHC**, hemocromatoză genetică, ciroză alcoolică și ciroză biliară primitivă la bărbați.

Constă în efectuarea la interval de 6 luni a unei ecografii abdominale combinată cu determinarea AFP la bolnavul cunoscut cu ciroză hepatică (interval determinat de timpul de dublare tumorală). Dacă în cursul urmăririi se detectează un nodul hepatic, acesta este urmărit în funcție de dimensiunile lui la diagnostic.

Recomandările din 2005 ale American Association for the Study of Liver Diseases:

1. Nodul sub 1 cm diametru - urmărire ecografică la 3-4 luni. În absența creșterii dimensiunilor după 2 ani, se trece la supravegherea uzuală a **CHC**.

2. Nodul intre 1 și 2 cm diametru - CT spiral sau RMN - diagnosticul **CHC** se face în prezența unei imagini tipice-hipervascuularizație + wash-out portal; în cazuri incerte, se efectuează PBH.

3. Nodul de peste 2 cm diametru - diagnosticul de **CHC** este foarte probabil; CT sau RMN, determinarea AFP; diagnostic pozitiv în cazul unei imagini tipice + AFP crescută peste 200 ng/ml; în restul cazurilor se efectuează PBH.

Profilaxia terțiară

Nu este bine elucidată în **CHC**, având în vedere riscul de recurență după extirpare - în până la 20% din cazuri apare recidiva după extirpare în nodulii cirotici restanți. Se cercetează efectele imuno- și chemopreventiei instituite după îndepărtarea tumorii primare.

Evoluție și complicații

În evoluție pot apare următoarele complicații:

- Hemoragie intratumorală cu hemoperitoneu acut, în general fatală. Tratamentul în urgență este embolizarea sub control radiologic a arterei care vasculariream nodulul tumoral.
- Icter prin obstrucția căilor biliare intra- sau extrahepatice.
- Ascita prin obstrucția sau invazia venei porte sau prin invazie peritoneală.
- Tumorile cu localizare subdiafragmatică pot determina invazia diafragmului și pleurei.
- Compresia sau invazia venei cave inferioare prin noduli tumorali cu punct de plecare la nivelul venelor suprahepatice, cu sindrom Budd-Chiari.
- Embolii pulmonare tumorale.
- Metastaze pulmonare, osoase sau suprarenale.

Tratament

Aproximativ 90% din **CHC** sunt nerezecabile în momentul diagnosticului. Cauzele sunt dimensiunile tumorale, stadiul avansat al bolii de fond (ciroza hepatică stadiul Child-Pugh B sau C), tromboza malignă a venei porte sau a venelor suprahepatice, amplasarea tumorii într-o zonă dificil abordabilă chirurgical.

Tratamentul curativ este chirurgical

Este reprezentat de transplantul hepatic și rezecția chirurgicală.

1. Rezecția hepatică

Indicația majoră este pentru bolnavii care nu suferă de ciroză hepatică, sau cei cu ciroză Child A, cu tumori mai mici de 5 cm diametru și fără invazie vasculară. Mortalitatea postoperatorie este sub 5% la bolnavii care nu au ciroză hepatică, putând ajunge până la 25% la cirotici.

Supraviețuirea postrezecție este de 55-80% la un an și 25-39% la cinci ani.

Recurențe apar în 60% din cazuri. Rezecția se poate asocia preoperator cu chimioterapie sistemică neoadjuvantă sau iradiere internă, (intraoperator), pentru prevenția recurențelor prin focare tumorale oculte, care nu au fost detectate imagistic preoperator; terapia adjuvantă postoperatorie se adresează recurențelor reale postrezecție, prin chimioterapie, chemoembolizare intraarterială, sau prevenirea tumorilor metacrone prin administrare de retinoizi (acid poliprenolic, cu acțiune supresoare asupra creșterii hepatocitelor tumorale în vitro) sau interferon.

2. Transplantul hepatic

Este indicat la bolnavii cu ciroză hepatică cu **CHC** de dimensiuni relativ mici (criteriile Mazzaferro - nodul solitar sub 5 cm sau maxim 3 noduli sub 3 cm diametru). În cazul absenței invaziei vasculare tumorale demonstrate imagistic, supraviețuirea posttransplant este similară cu cea a transplantului hepatic la bolnavi fără **CHC**.

Alegerea între rezecție și transplant la bolnavul cu **CHC** depinde de oferta de organe existentă. Transpantul este preferabil, având în vedere că tratează și boala de fond - ciroza hepatică, ca stare preneoplazică, și complicația ei - **CHC**.

Tratamentul nechirurgical poate fi schematizat în terapii care nu necesită ghidaj ecografic sau tomografic și tehnici de tratament eco sau CT ghidate.

A. Tehnici care nu necesită ghidaj ecografic

Sunt tratamente paliative, al caror rezultate nu pot fi apreciate cu obiectivitate.

1. **Chemoterapia sistemică.** Este practic abandonată, datorită slabei eficiente și reacțiilor adverse frecvente, mai ales pe ficatul cirotic. Cel mai frecvent folosit chimioterapic este Doxorubicina, dar supraviețuirea medie s-a dovedit apropiată de cea din cursul evoluției naturale a bolii. În general **CHC** este o tumoră chimiorezistentă.
2. **Chemoterapia prin artera hepatică.** După montarea unui cateter pe cale chirurgicală în artera hepatică; are și ea rezultate slabe. Este mai eficientă față de terapia sistemică în privința răspunsului la tratament dar are rezultate similare în privința supraviețuirii bolnavilor.
3. **Chemoembolizarea arterială transcateter (TACE).** Indicația este pentru tumori mari, nerezecabile sau rezecabile. Cel mai des se folosește pentru reducerea dimensiunilor tumorii, în vederea tratamentului chirurgical sau al

unei alte terapii ulterioare. O altă indicație sunt tumorile hepatice mari, la care nu poate fi aplicată o altă tehnică terapeutică.

Principiul constă în reducerea vascularizației arteriale tumorale. Este rău tolerată în ciroză datorită fluxului portal scăzut.

Se folosește combinarea embolizării - cu gelaspon sau lipiodol cu chemoterapia (doxorubicin sau mitomicina) cu efect dublu, de reducere a fluxului arterial și antimitotic. Supraviețuirea la un an este de 50-75%, dar scade dacă pacientul are ciroză clasa B sau C.

Terapia cu TACE poate fi urmată de alte tehnici - coagulare cu microunde, injectare de etanol intratumoral, cărora le crește eficiența, și implicit supraviețuirea bolnavului.

4. **Terapia orală cu Tamoxifen.** În doză de 20-30 mg/zi, pe tot parcursul vieții, are uneori rezultate benefice, dacă statusul receptorilor pentru estrogenii tumorali este cunoscut. Efectele adverse sunt practic absente. Supraviețuirea este controversată.

B. Tehnici de tratament a CHC care necesită ecoghidare percutană.

Se adresează **CHC** precoce și celui care nu poate fi rezecat din motive tehnice sau datorită funcției hepatice alterate. Rata de răspuns este asemănătoare cu a tehnicilor de rezecție, dar sunt mai puțin agresive, mai accesibile și cu un raport cost/eficiență mai bun.

Au fost împărțite de Solbiati în:

a. **Injectare directă intratumorală a agenților chimici - etanol, acid acetic, ser fiziologic fierbinte, etc.**
b. **Tehnici de distrucție tumorală mediate termic (ablația prin microunde, terapia de fotocoagulare laser, crioterapia).**

Rezultatul acestor tehnici este moartea celulară prin necroză de coagulare.

a. Tehnicile de injectare intratumorală

a1. Alcoolizarea percutană ecoghidată (PEIT) se folosește de aproximativ 15 ani.

Se introduce în centrul tumorii, prin ecoghidare, un ac de 0,7 mm diametru, prevăzut cu multiple orificii la capătul distal și se injectează alcool absolut sub control ecografic. Cantitatea de alcool injectată într-o ședință și numărul de ședințe necesare sunt determinate de dimensiunile tumorale. În general se injectează între 2 și 10 ml alcool pe ședință și se fac în medie 2 ședințe pe săptămână. Numărul mediu de ședințe de injectare este de 6-7 iar cantitatea medie de alcool etilic este de 5 ml/ședință (limite 2-20 ml).

PEIT este indicată în tumori sub 3 cm diametru, limita fiind de 5 cm diametru. Este contraindicată în tumori mai mari, cu extensie extrahepatică, cu tromboză de venă portă, clasa Child-Pugh C, coagulopatie severă.

Rezultatele depind de dimensiunile tumorii, numărul de ședințe, și rezerva hepatică (clasa Child-Pugh).

Tehnica are eficiență mai mare în **CHC** primitive decât în metastazele hepatice. Supraviețuirea la 1, 2 și 3 ani a fost de 89%, 63%, respectiv 43%.

Complicațiile frecvente ale PEIT constau în durere la locul injectării și febră. Complicațiile majore sunt sângerarea tumorală și diseminarea neoplazică și sunt foarte rare. Decesul este excepțional (0,09%). Avantajul metodei constă în eficiența, faptul că se poate aplica atât în **CHC** mici, cât și în cele de mari dimensiuni, prețul scăzut și raritatea complicațiilor severe.

În tumorile hepatice mari se practică injectarea intratumorală de alcool în cantitate mare, într-o singură ședință („one shot” PEIT), sub anestezie generală, cu o rată mai mare de complicații majore față de PEIT clasic (4,6% din cazuri - sângerare tumorală cu hemoperitoneu, infarct hepatic, insuficiență hepatică sau renală). Metoda a fost folosită pentru tumori până la 14 cm diametru cu doze de alcool de maxim 120 ml.

A altă variantă a PEIT este injectarea lui direct în artera care irigă tumora hepatică. Metoda a fost folosită pentru tumori între 3 și 15 cm diametru, pentru controlul creșterii tumorale și reducerea disconfortului abdominal. Tratamentul se face sub control Doppler, urmărindu-se dispariția semnalului Doppler în artera tumorală, rezultat oținut în peste 90% din cazuri. Complicațiile constau în durere locală și febră.

a2. Injectarea intratumorală de acid acetic 50%. Este o metodă mai recent introdusă în practică. Are avantajul unei mai bune penetrări în capsula tumorală față de alcool, locul unde pot rămâne celule maligne. Injectarea se face într-o singură ședință. Rezultatele sunt superioare alcoolizării, iar recurențele locale sunt mai rare. Dar complicațiile sunt mai frevcente și mai severe - perforația hepatică, insuficența renală acută, infarct hepatic, insuficiența hepatică. Complicațiile minore constau în durere și febră.

În general se indică acidul acetic pentru tumorile mici (sub 3 cm), pentru a evita injectarea de doze mari de acid acetic, și alcoolul pentru cele mai mari.

a3. Injectarea de ser fizilogic fierbinte. Se indică în **CHC** mari, (5-10 cm), bine încapsulate, și la cazuri în care TACE nu se poate efectua sau a eșuat. Se folosește ser fiziologic fierbinte amestecat cu lipiodol și agenți de contrast. Reducerea dimensiunilor tumorale s-a produs în 42% din cazuri iar supraviețuirea medie a fost de 10 luni.

b. Tehnici de distrucție tumorală mediate termic

b1. Ablația prin radiofrecvență se adresează **CHC** primitive sau metastazelor hepatice. Se bazează pe inducția morții celulare la temperaturi de peste 60 grade Celsius, realizate de un curent de înaltă frecvență, generat de un ac-elecrod introdus prin ecoghidare în centrul tumorii, pe cale percutană. Generarea curentului de radiofrecvență duce la un proces de coagulare proteică și infarctizare, care va fi urmărit ecografic. Dimensiunile ideale pentru indicația de tratament prin radiofrecvență sunt de sub 4 cm, cele maxime de 6 cm. Se realizează o necroză completă la tumorile sub 5 cm în 75% din cazuri.

Complicațiile care pot apare după ablația prin radiofrecvență sunt durerea, febra, hemoperitoneul, ascita tranzitorie. Tehnica poate fi folosită și prin intermediul laparoscopiei sau laparotomiei.

Se consideră că ablația prin radiofrecvență este tratamentul ideal pentru **CHC** sub 3 cm diametru.

Se pare că riscul de diseminare pe traiectul acului este clar superior în RFA față de PEIT.

b2. Ablația laser se adresează în special metastazelor hepatice. Se bazează pe fotocoagularea indusă de iluminarea laser. Se consideră că alcoolizarea, laserul și radiofrecvența sunt egale ca eficacitate.

b3. Coagularea tumorală prin microunde folosește emisie de microunde pentru inducerea necrozei de coagulare. Este indicată în special în **CHC** de mici dimensiuni (sub 2 cm), slab diferențiate - cazuri în care rezultatele sunt semnificativ superioare PEIT, chiar la bolnavi cu rezervă hepatică redusă. În **CHC** cu diametru de peste 2-3 cm, există riscul recurenței.

b4. Crioterapia folosește frigul pentru distrucția tumorii. Este bazată pe inducția morții celulare la temperaturi sub –35 grade Celsius. Tehnica se realizează prin laparotomie (eventual laparoscopie) și constă în introducerea crioprobei, prin ecoghidare, în centrul tumorii. Se folosesc ca agenți de răcire azotul lichid sau argonul. Se indică la pacienți cu **CHC** nerezecabil, uzual pentru tumori solitare, cu diametru sub 6 cm, dar și în tumori multiple-maxim 4.

Complicațiile sunt destul de frecvente-între 10 și 50% iar mortalitatea atinge 4%. Acestea sunt sângerarea, fistula biliară, abcesul subfrenic sau intrahepatic. Rata de recurențe locoregionale este în jur de 15%.

În concluzie, toate aceste terapii locale sunt limitate de dimensiunile tumorale (rezultate optime la diametre tumorale sub 3 cm). Există tendința de dezvoltare de noi tumori pe ficatul cirotic postprocedură.

Evaluarea rezulatelor se face prin determinarea diferențelor între volumul tumoral preterapeutic și la 4 săptămâni postterapeutic, estimat prin CT spiral cu substanța de contrast.

Tehnici alternative

1. **Iradierea externă -** are valoare limitată datorită dozelor mari necesare, care sunt greu tolerate de ficat.
2. **Iradierea țintită** prin administrare de lipiodol marcat cu 131 I sau microsfere cu 90 Ytriu.

B1. Alte tumori maligne primitive hepatice

1. **Carcinomul fibrolamelar** este o variantă a **CHC**. Este o tumoră rară, fără predominența de sex, și apare mai frecvent sub vârsta de 50 de ani. Histopatologic se caracterizează printr-o proliferare de hepatocite a căror citoplasmă plină de mitocondrii este eozinofilă și însoțită de un abundent țesut fibros.

Hepatocitele tumorale au o inserție de tip lamelar în țesutul hepatic netumoral. Alfafetoproteina este normală ca și ficatul extratumoral. Tumora este hipervarscularizată și prezintă calcificări în 30% din cazuri. Evoluția este foarte lentă, prognosticul mai bun decât al **CHC**. Metastazează tardiv în plămâni.

2. **Hepatoblastomul** afectează copii sub 3 ani, mai ales baieți. Poate să se acompanieze de o pubertate precoce iar alfafetoproteina este foarte crescută.
   Tumora este foarte voluminoasă, de obicei unică, uzual incapsulată.
   Tratamentul constă în rezecție cu intenție curativă. Este sensibil la chimioterapie cu adriamicină și cisplatin, care se folosesc frecvent preoperator, pentru a crește șansa de operabilitate. Dacă rezecția a fost incompletă se folosește și chimiterapia postoperatorie, cu rezultate bune.
3. **Carcinomul colangiocelular intrahepatic (colangiocarcinomul)** este o tumoră malignă dezvoltată din căile biliare intrahepatice. Anatomopatologic, există o importantă stromă fibroasă.
   Reprezintă 10% din cancerele primitive hepatice 20-25% din colangiocarcinoame sunt localizate intrahepatic, restul afectând căile biliare extrahepatice.
   Are o frecvență ușor superioară la barbați față de femei (1,5/1). În etiopatogeneză sunt implicate inflamația și staza biliară. Complică adesea colangita sclerozantă primitivă, infestațiile parazitare (în Extremul Orient-Clonorhis sinensis, Opistorchis viverrini, O.felineus), anomaliile congenitale ale căilor biliare (atrezia, fibroza, chistele biliare, boala polichistică hepatică, expunerea la Thorotrast, clorura de vinil, pesticide, azbest). Tumora nu este hipervascularizată iar alfa-fetoproteina poate fi normală, uneori crescută.
   Manifestarea dominantă este icterul, persistent și progresiv, urmat de prurit, dureri în stadii avansate, diaree datorată steatoreei, sindrom de impregnare neoplazică.
   Explorările biologice sunt nespecifice, reflectând gradul de obstrucție biliară. (creșterea bilirubinei, pe seama fracțiunii conjugate, și a enzimelor de colestază - gamaglutamiltranspeptidaza și fosfataza alcalină).
   Markerii tumorali sunt CEA (nespecific), a cărui valoare crește prin combinarea sa cu determinarea CA 19-9 și a CA 125.
   Diagnosticul imagistic apelează la ecografie, CT, RMN (relevanta este dilatarea căilor biliare la nivelul unui lob hepatic, sugerând un obstacol intrahepatic, evidențierea unei mase tumorale hipovascularizate). Colangiografia este esențială pentru diagnostic (colangiografia endoscopică retrogradă este „standardul de aur” pentru diagnosticul colangiocarcinomului). Colangiografia transhepatică percutană se recomandă în situațiile în care cea retrogradă eșuează, având o rată mai mare de complicații. Ambele metode permit recoltarea de bilă și periajul ductal pentru examen citologic, și pot ghida puncționarea masei tumorale.
   Tratamentul curativ este chirurgical (constând în rezecție, transplantul hepatic în tumorile nerezecabile nefiind indicat, recidiva tumorală fiind masivă și precoce. Tratamentul paliativ se face prin protezare endoscopică (prin intermediul colangiografiei endoscopice retrograde sau transparietale percutante).

Tratamentul oncologic prelungește supraviețuirea și ameliorează calitatea vieții. Constă în chimioterapie (cu 5-fluouracil, gemcitabină, cisplatin) și radioterapie externă sau internă. Se indică cât mai precoce după diagnotic, dacă starea generală a bolnavilor o permite.

4. **Hemangioendoteliomul epitelioid** are ca punct de plecare celulele endoteliale ale vaselor sanguine. Există în general un abundent țesut fibros. Se însoțește de determinări secundare pulmonare și cutanate, apare la tineri, sub 40 de ani, mai ales la femei (în 30% din cazuri asociat cu utilizarea de contraceptive orale). Tumorile hepatice sunt în general multiple, au calcificări în 30% din cazuri și evoluează foarte lent. Dacă stadiul de evoluție al tumorii este acceptabil se pot încerca tehnicile curative chirurgicale de rezecție sau transplant.
5. **Angiosarcomul primitiv hepatic** este foarte rar (cel mai frecvent sunt metastaze de la un angiosarcom extrahepatic).
   Factorii de risc cunoscuți sunt Dioxidul de toriu (Torotrast) - agent de contrast radioactiv, administrat în neuroradiologie până în 1955, arseniu (din insecticide sau poțiunea Fowler utilizată în tratamentul psoriazisului), clorura de vinil, utilizată în industria chimică. Diagnosticul apelează la tehnicile imagistice, biopsia țintită prin laparoscopie.
   Complicațiile sunt reprezentate de ruptura tumorii cu hemoperitoneu, coagulopatie de consum cu trombocitopenie, CID cu fibrinoliza secundară sau anemie hemolitică microangiopatică.
   Prognosticul este rezervat - tumorile sunt în general într-un stadiu avansat în momentul diagnosticului, sunt radio- și chimiorezistente și nu se pretează la transplantul hepatic ortotopic.
6. **Limfomul hepatic primitiv.** Este un limfom non Hodgkinian, cu origine în limfocitele periportale. Se asociază cu infecția cu **VHC**, HIV, virusul Epstein-Barr. Diagnosticul se stabilește prin biopsia ghidată CT sau ecografic. Prognosticul este mai bun decât al celorlalte tumori hepatice primitive, tratamentul constând în chimio și radioterapie sau rezecție urmată de chimioterapie.

2. CANCERE HEPATICE METASTATICE

Au structură histologică identică cu a tumorii primare. Sunt de 20 de ori mai frecvente decât tumorile primitive hepatice. Toate tumorile maligne determină metastaze hepatice, cu excepția tumorilor primitive cerebrale.

Pot fi sincrone cu cancerul primitiv sau metacrone, aparând după ce tumora primitiva a fost diagnosticată, și chiar tratată.

Cel mai frecvent apar metastaze hepatice de la cancerul de colon, stomac, pancreas, bronhopulmonar și mamar. Circa 5-10% din metastazele hepatice au origine nedeterminată.

Metastazele hepatice în cancerele endocrine sunt mai rare. Ele se însoțesc de manifestări legate de secreții endocrine excesive, în cazul în care tumorile sunt secretante.

Sunt hipervascularizate, evoluează lent și se pot diagnostica histologic, imunohistochimic și prin scintigrafie cu octreotid.

Metastazele de la un melanosarcom sunt foarte voluminoase, putând apare la mulți ani după extirparea melanosarcomului choroidian. Diagnosticul se pune pe baza antecedentelor, melanuriei și examenului histopatologic caracteristic.

Diagnosticul

În stadiul asimptomatic se pune la ecografia de screening pentru determinarea extensiei unei tumori primitive cunoscute sau după operația unei tumori primitive.

Ecografic se vizualizează una sau mai multe formațiuni tumorale al căror centru poate fi necrozat, daterminând un aspect pseudochistic. Compresia căilor biliare poate antrena o dilatație segmentară a acestora. Uneori au calcificări-mai ales cele determinate de cancerul de colon. Examenul de elecție pentru stabilirea extensiei hepatice este CT în faza portală a unei arteriografii mezenterice superioare (portoscanner).

Când sunt simptomatice se manifestă prin dureri în hipocondrul drept, scădere ponderală, hepatomegalie neregulată, agravare progresiva a stării generale, apariția icterului, însoțită de creșterea valorilor fibrinogenului, VSH, fosfatazei alcaline (cea mai frecventă modificare biologică) și a gamma glutamiltranspeptidazei.

Un rol important în realizarea diagnosticului pozitiv îl are determinarea markerilor tumorali: CEA pentru cancerul de colon, Ca-19-9 pentru pancreas, PSA pentru prostată, etc

În cancerele renale cu metastaze hepatice apare colestază paraneoplazică, anicterică, cu creșterea fosfatazei alcaline și a GGT, scăderea eliminarii BSP. Cauza este producerea tumorală de citokine cu inhibiția secreției biliare hepatocitare. Colestaza dispare după rezecție.

În metastazele în care tumora primară este necunoscută, diagnosticul se pune prin PBH ecoghidată, care orientează asupra originii tumorale.

Evoluție și complicații

Metastazele hepatice determină rar hipertensiune portală sau insuficiență hepatică, mai frecvent apărând ascita prin carcinomatoză peritoneală, uneori ruptura tumorală cu hemoperitoneu.

Tratament

Când tumora primitivă este rezecabilă și metastazele sunt strict hepatice și extirpabile se face hepatectomie (reglată sau parțială) cu exereza totală a metastazelor.

Dacă nu sunt rezecabile se face chimioterapie pe cale generală sau regională prin perfuzie în artera hepatică care va reduce volumul tumoral, permițând eventual rezecția ulterioară. Chimioterapia folosește 5-fluo-uracil ca agent unic (cel mai frecvent) sau în combinație cu mitomicina. Metastazele nerezecabile se pot trata prin alcoolizare, radiofrecvență, crioterapie (uneori aceste tehnici pot transforma tumora dintr-o formă nerezecabilă într-o formă rezecabilă).

Cele mai bune rezultate se obțin în tratamentul metastazelor cancerului colorectal, cele mai slabe în cel al metastazelor cu origine necunoscută. Supraviețuirea medie a celor cu tumori nerezecabile este slabă (7-13 luni în metastazele cu origine cunoscută și 5-6 luni în cele cu origine necunoscută).

Bibliografie selectivă

Allgaier H.P., Rossi S., Deibert P. et al, *Hepatocellular carcinoma:percutaneous ethanol injection/transarterial chemoembolisation/radiofrequency thermoablation*. Schw. Rund fur Medizin Praxis 2000; 89:1245-1251.

Alsowmely A.M., Hodgson H.J.F., *Non surgical treatment of hepatocellular carcinoma*. Aliment Pharmacol Ter 2002; 16:1-15.

Ando E., Tanaka M., Yamashita F. et al, *Diagnostic clues for reccurent hepatocellular carcinima: comparation of tumour markers and imaging studies*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15:641-648.

Badea R.I., Dudea S.M., Mircea P.A., Stamatian F.L., *Tratat de ultrasonografie clinică*. Ficatul. București, Ed. Med., vol. 2, 2002.

Befeler A.S., DiBisceglie A.M., *Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment*, Gastroenterology 2002, 122:1609-1619.

Chen Y.J., Yeh S.H., Chen J.T., et al. *Chromosomal changes and clonality relationship between primary and recurrent hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology 2000; 119: 431-440.

Curley S.A., Barnett C.C., Abdala E.K., *Resection and cryoablation for hepatocellular carcinoma*. UpToDate-Online, 2003.

De Sio J., Castellano L., De Girolamo V. et al., *Tumor dissemination alter radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma*. Hepatology 2001; 43:609-610.

Del Frate C., Bazzochi M., Mortele K.J. et al., *Detection of liver metastases: comparation of gadobenate dimeglumine and ferrumoxide-enhanced MF imaging examination*. Radiology 2002:225; 766-772.

DiStasi M., Buscarini L., Livraghi T. et al., *Percutaneous ethanol injection în the teratment of hepatocellular carcinoma*. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 1168-1173.

Farber E., *Alcohol and other chemicals în the development of hepatocellular carcinoma*. Clin Lab Med 1996; 16:377-394.

Gastroenterologie și Hepatologie – Actualități 2003 - sub redacția T. Ciurea, O. Pascu, C. Stanciu - cap. Cancer hepatocelular, p. 796.

Gebo K.A., Chander G., Jenckes M.W. et al., *Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. A systematic rewiew*. Hepatology 2002; 36, 84-92.

Grando-Lemaire V., Guettier C., Chevret S. et al., *Hepatocellular carcinoma without cirrhosis*. Grupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire J Hepatol 1999; 31:508-513.

Howel D., Metcalf J.V., Gray J. et al., *Cancer risk in primary billiary cirrhosis: a study în Northern England*. Gut 1999; 45:756-760.

International Agency For Reserch on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk în Humans, vol. 153, Lyon 1993.

Kew M.C., *Hepatic tumors and cysts*. În Feldman M., Feiedman L.S., Sleisenger M.H. 9 eds: Sleisenger and Fortran Gastrointestinal and Liver Diseases 7 th ed, Saunders 2002:1577-1602.

Koike K., *Trangenic mouse models of viral hepatitis: insight into viral hepatocarcinogenesis*. Viral Hepatitis Rev 1999; 5:177-203.

Kudo M., *Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant/malignant lesions*.Semin Liver Diseases 1999: 297-309.

Lee H.S., Han C.J., Kim C.Y., *Predominant etiologic association of hepatitis C virus with hepatocellular carcinoma compared with hepatitis B virus in elderly patients în a hepatitis B endemic area*. Cancer 1993; 72:2564-2567.

Levy I., Verstanding A., Sasson T. et al., *Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma, in 100 cases*. Harefual 2000; 136:89-93.

Llovet J.M., Beaugrand M., *Hepatocellular carcinoma :present status and future prospects*. J Hepatol 2003; 38:136-149.

Minervini M.I., Demetris A.J., Lee R.G., et al., *Utilisation of hepatocyte-specific antibody în the immunocytochemical evaluation of liver tumors*. Mod Pathol 1997; 10:686-692.

Mori M., Hara M., Wada I. et al., *Prospective study of hepatitis B and C viral infections, cigarette smoking alcohol consumption and other factors associated with hepatocellular carcinoma risk în Japan*. Am J Epidemiol 2000; 151:131-139.

Morraro J.A., *Hepatocellular Carcinoma*. Curr.Opin In Gastroenterol 2003.19, 243-249.

Nishigushi S., Shiomi S., Nakatani S. et al., *Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis*. Lancet 2001; 357:196-197

Okuda K., Okuda H., *Primary liver cell carcinoma*. În Bircher J., Benhamou J.P., McIntyre et al. Oxford Textbook of Hepatology. Sec ed Oxford, 1999; 1451-1530.

Orlando A., D'Antoni A., Camma C. et al., *Treatment of small hepatocellulr carcinoma with percutaneous ethanol injection*. American J of Gastroenterol 2000; 95:2921-2927.

Prentice R.L., *Epidemiologic data on exogenous hormones and hepatocellular carcinoma and selected other cancers*. Preventive Med 1991; 20:39-46.

Ray R.B., Steele R., Meyer K., Ray R., *Transcriptional repression of p 53 promoter by hepatitis C virus core protein*. J Biol Chem 1997; 272; 10973-10986

Ryder S.D., *Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in adults.* Gut 2003; 52.

Ryder S.D., *Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in adults*. Gut 2003; 52:1-6.

Sun Z., Lu P., Gail M.H. et al., *Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable aflatoxin metabolite M1*. Hepatology 1999; 30:379-383.

Tagger A., Donato F., Ribero M.L. et al., *Case control study of Hepatitis C virus as a risk factor for hepatocellular carcinoma; the role of HC genotypes and the synergism with hepatitis B virus and alcohol. Brescia HCC study*. Int.J Cancer 1999; 81, 695-699.

Tratat de Hepatologie sub red. M. Grigorescu, Ed. Med. Nat, 2004, cap. Tumori hepatice maligne, p. 799.

Tratat de Hepatologie sub red. M Grigorescu, Ed. Med. Nat, 2004.

Van Hoof M., Joris J.P., Horsmans Y. et al., *Acute renal failure requiring haemodyalisis after high doses percutaneous acetic acid injection for hepatocellular carcinoma*. Acta Gastroenterol. Belg 1999; 62:49-51

Yoon H.K., Song H.Y., Sung K.B. et al., *Percutaneous hot saline injection therapy: effectiveness in large hepatocellular carcinoma*. J Vasc Interv Radiol 1999; 10: 477-482.

CAPITOLUL XX

HEMORAGIILE DIGESTIVE SUPERIOARE ACUTE

Șef Lucrări dr. Gabriel Constantinescu

Lista de abrevieri

HDS – hemoragie digestivă superioară
HD – hemoragie digestivă
EDS – endoscopie digestivă superioară
Hb – hemoglobina
AINS – antiinflamatoare nesteroidiene
UPU – Unitatea de Primiri Urgențe
AG – aspiratul gastric
B.U. – Bleeding Unit
PEG – gastrostoma endoscopică percutantă
ERCP – colangiopancreatografie endoscopică retrogradă

1. HDS – Definiție

Pierderea de sânge cu oricare localizare între esofagul superior și ligamentul Treitz. Severitatea poate varia între pierderea de sânge cronică (intermitentă, de mică intensitate), cu expresie ocultă - dar cu modificări pe hemogramă și pe sideremie, pană la pierderea masivă cu hematemeză, melenă și șoc hipovolemic. Hemoragia digestivă acută semnificativă este considerată atunci când **Hb** scade cu minimum 2 g/dl.

Hemoragia digestivă superioară (**HDS**) este responsabilă de o mortalitate și o morbiditate importantă. Aprecierea incidenței **HDS** este foarte dificilă. O cifră estimativă situează incidența cam la 50-150/100000. Se estimează că în SUA sunt circa 3-400000 de cazuri pe an cu **HDS**. Deși procedeele de diagnostic precum și tratamentul medical, endoscopic și chirurgical sunt în mare progres, mortalitatea generală față de acum 50 de ani nu este foarte mult ameliorată în multe din studiile efectuate. Acest lucru suprinzător este explicat de incidența ulcerului gastric care a crescut în numai 5 ani între 1990 și 1995 cu 20 % și a ulcerului gastric hemoragic cu 100% tot pentru aceiași perioadă. Acest fapt se datorează în special consumului în crestere vertiginoasă de **AINS**. În decursul anilor proporția pacienților vârstnici cu **HDS** a crescut remarcabil: în 1940 doar 33% din pacienții cu HDS aveau peste 60 de ani în timp ce în 1990, 68% din pacienți erau peste 60 de ani. Se consideră că

AINS sunt responsabile de peste 80% din HD. Mortalitatea generală pentru **HD** este între 5-10% (2-6% în centrele specializate). O contribuție importantă la menținerea acestui nivel ca și în urmă cu 50 de ani este și creșterea duratei vietii și a consumului de **AINS** la vârste înaintate. În SUA mor 10-20000 pe an cu **HD**. În ceea ce privește costurile, se consideră că un episod de **HD** costă între 15-85000 $.

Așa cum au statuat toate manualele și studiile, la 80% din pacienți hemoragia se autolimitează, la ceilalți 20% sângerarea este continuă sau pacientul resângerează - la aceștia mortalitatea este de 30-40%. Per global mortalitatea în **HDS** este de 10-14%. La 3-8% din pacienții cu **HD** se practică intervenția chirurgicală. Faptul că circa 80% din pacienții cu **HDS** au o evoluție a hemoragiei autolimitată nu este de natură sa liniștească prea mult medicul de familie sau pe cel din spital. Trebuie știut că pacienții a căror hemoragie se autolimitează nu anunță neaparat în timp real medicul practician. Ca urmare la spital vin pacienți din categoria de 20%, indivizi a căror hemoragie nu se autolimitează ci recidivează și doar în momentul recidivei ei apelează la serviciile medicale de urgență. Cu alte cuvinte afirmația că 80% din **HDS** se autolimitează nu se referă la pacienții care se adresează serviciului de urgență spitalicesc și probabil că este bine ca practicienii acestei patologii să nu practice espectativa (în așteptarea autolimitării episodului hemoragic) ci să acționeze susținut la stabilizarea hemodinamică, la diagnosticul și terapeutica acestor bolnavi care au nevoie de acțiuni specifice urgențelor medico-chirurgicale.

2. Terminologie

Hematemeza - este eliminarea prin varsatură de sânge roșu sau digerat prin acțiune clorhidropeptică care îi dă aspectul de „zaț de cafea” (culoarea se datorește hematinei produsă prin digestia în stomac a hemoglobinei). Hematemeza apare numai în sângerarile suprajejunale, prezența ei fiind dependentă de cantitatea și viteza de sângerare în tubul digestiv. Hematemeza este urmată la un interval oarecare de apariția de scaune melenice. Pentru a deveni „zaț de cafea” este necesar ca sângele să stea câteva ore în stomac.

Melena - înseamnă scaun negru moale, lucios și foarte urât mirositor. Caracterele melenei depind și ele de cantitatea și intensitatea hemoragiei. Melena inseamnă pierderea acută a cel putin 60-80 ml de sânge din tractul digestiv superior la un tranzit de cel puțin 8 ore. Cu cât scaunul melenic este mai moale cu atat s-a pierdut mai mult sânge. Încă 3-4 zile după încetarea hemoragiei pacientul mai prezintă scaune melenice, asa zisa „coadă a melenei”. Prin urmare prezența melenei nu inseamnă neaparat sângerare activă.

Rectoragia - este eliminarea de sânge de cauză rectală. În mod oarecum eronat toate eliminările de sânge prin scaun primesc denumirea de rectoragie deși sediul sângerării se poate afla aproape oriunde pe tubul digestiv.

Hematochezia - este pierderea de sânge proaspăt prin scaun, care poate aparține oricărui sediu digestiv. Circa 8-10% din sângerările exprimate rectal sunt hemoragii digestive superioare. În principiu pierderea rapidă a unui litru de sânge în tubul digestiv superior determină apariția de sânge roșu.

HDS activă - sângerare acută exteriorizată prin hematemeză și/sau melenă și/sau hematochezie.

Recidiva hemoragică - hematemeză și/sau melenă proaspătă după o perioadă de 24 ore sau mai mult de stabilitate a semnelor vitale, cu scăderea semnificativă a tensiunii arteriale, hemoglobinei, hematocritului și creșterea pulsului.

Hemoragia digestivă cu sediu/ mecanism incert. În cele mai experimentate clinici există un procent de circa 10% din cazuri în care sediul/leziunea nu poate fi identificată. De exemplu pacient acuzând hematemeză iar la examenul endoscopic se găsește sânge în stomac (care probeaza veridicitatea anamnezei) dar nu se identifică leziunea.

3. Cauze de HDS (după Lange1993)

A) Leziunile ulceroase, erozive și inflamatorii:
- ulcerul gastric;
- ulcerul duodenal;
- ulcerul de stress;
- ulcerul esofagian;
- esofagitele;
- gastroduodenitele eroziv - hemoragice;
- leziunile caustice.

B) Leziuni traumatice:
- Mallory Weiss;
- corpii străini.

C) Leziuni vasculare:
- varice esofagiene și gastrice;
- angiodisplaziile și sindromul Rendu-Osler (figurile 1a, b, c);
- ectazia vasculară gastrică antrală- *Watermelon stomach*;
- gastropatia portal hipertensivă;
- fistula aorto-enterică;
- telangiectazia indusă de iradiere.

D) Tumori:

1) benigne:
- leiomiomul (vezi figurile 2a și 2b);
- lipomul;
- polipii.

2) maligne:
- adenocarcinomul (figurile 3 și 4);
- limfomul gastric;
- leiomiosarcomul;
- melanomul;
- tumori metastatice.

E) Diverse

- hemobilia;
- hemosucul pancreatic.
- **HDS** post sfincterotomie
- **HDS** postpolipectomie, postmucosectomie.
- **HDS** după montarea unui **PEG**.

Cauze importante de HDS

Din rațiuni etiopatogenice și terapeutice **HDS** au fost împărțite în **HDS** variceale și nonvariceale. În ordinea frecvenței cauzele de **HDS** sunt următoarele:

Cauze importante de HDS	
1. Ulcerul gastroduodenal	**45-55%**
2. Varicele esofagiene	**15%**
3. Angioamele si malformațiile arterio-venoase	**1-5%**
4. Mallory Weiss	**5%**
5. Tumori	**4-5%**
6. Esogastroduodenita eroziv-hemoragică	**4%**
7. Leziunea Dieulafoy	**1%**
8. Alte	**11%**
9. Sediu incert	**10%**

4) Aspecte clinice

Manifestările clinice ale unei hemoragii depind de:

- cantitatea de sânge pierdut;
- ritmul sângerării;
- continuarea sângerării sau recidiva ei;
- nivelul anterior al hemoglobinei sanguine;
- starea aparatului cardiovascular și bolile asociate, numite generic comorbidități.

În principiu pierderea a 400-500 ml de sânge nu provoaca simptome. În extrema cealaltă la peste 1500 ml poate apare șoc hipovolemic. Sângerarile acute peste 2000 ml pot determina chiar moartea. În cazuri foarte rare moartea poate apare fără exteriorizarea sângerării atunci când hemoragia este foarte intensă.

În mod evident tabloul clinic este foarte diferit în funcție de severitatea sângerării. În cazul sângerărilor severe pacienții se prezintă agitați, anxioși, palizi, cu amețeli, slăbiciune, senzație de frig, palpitații, dispnee. Ei pot descrie că au vomat sânge roșu sau zaț de cafea sau că au scaune negre. De asemenea este posibil ca o **HDS** intensă să se manifeste cu eliminarea de sânge roșu sau doar parțial digerat prin scaun - chiar fără hematemeză. La examenul fizic sunt palizi, transpirați, tahicardici, hipotensivi. Dacă pierderea de sânge este bine compensată pacientul poate reclama paloarea și eliminarea de sânge. Dacă compensarea este insuficientă bolnavul acuză fatigabilitate, amețeli (stare lipotimică) dispnee și se deplasează cu greutate însoțit. În cazuri severe apare la camera de gardă cu carucior sau targă - pacientul neputând tolera ortostatismul.

5) Protocol de investigare și tratament al pacientului cu HDS

Este evident că protocolul de abordare al pacientului cu **HDS** diferă mult în funcție de gravitate și de timpul scurs de la observarea simptomelor. În principiu toate **HDS** reprezintă situații de urgență ce implică observare și explorare cu atenție - spre exemplu chiar și la un bolnav care spune că a vărsat sânge cu cateva zile în urmă - mai ales datorită potențialului recidivant al acestora (trebuie reținut faptul că, statistic, circa 30% din totalul HDS resângerează).

Protocolul parcurge următoarele etape multe din ele fiind concomitente:

a) În prima etapă se stabilește dacă este sau nu hemoragie digestivă.

b) Etapa de evaluare a intensitătii hemoragiei (aprecierea gravității).

c) Etapa de reanimare-stabilizare hemodinamică (este concomitentă cu a și b).

d) Etapa de diagnostic endoscopic eventual folosirea și a altor metode imagistice.

e) Etapa de terapeutică:

- endoscopică;
- medicală;
- chirurgicală.

f) Urmărirea evoluției post terapeutice și eventual tratamentul resângerarii.

a) Stabilirea diagnosticului de hemoragie digestivă poate fi facilă dacă pacientul declară o hematemeză sau dacă remarcă prezența francă a scaunului cu aspect melenic. Există însă situații când hemoragia este intensă, determină simptome și semne de anemie acută, dar nu există suficient timp să se exteriorizeze până în momentul consultului. În general o scaderea bruscă a nivelului hemoglobinei la un pacient te obligă să te gândești și la o HDS. În anumite situații chiar prezența unei lipotimii prelungite, la care nu există o explicație, trebuie să facă să ne gândim și la o HDS neexteriorizată. De asemenea prezența hematocheziei poate fi un semn de HDS.

Așa cum s-a spus mai sus urmează etapa **b) aprecierea gravității hemoragiei.** Gravitatea se apreciază întâi **clinic și** apoi la ***laborator***.

Clinic ne interesează:

Anamneza:

- dacă are o boală cunoscută cu potențial hemoragic pentru tubul digestiv superior;
- care este cantitatea apreciată de sânge pierdut (prin vărsătură sau scaun).

În principiu din cauza subiectivismului exagerat în acele momente, precum și a dificultății de apreciere a cantității de sânge pierdută, o evaluare pe criterii anamnestice este foarte dificilă. Sunt unii pacienți care redau cu exactitate cantitatea de vărsătură sanguinolentă datorită cunoașterii volumului recipienților în care se produce vărsătura. Aprecierea exactă a sângelui pierdut este oricum dificilă și în această situație, deorece acesta se amestecă cu alimente, secreție gastrică etc. Cu toate acestea din anamneză se pot decela elemente de gravitate - spre exemplu pacienți care relatează că au varsat de mai multe ori cantități mari de sânge rosu - acest fapt sugerând gravitatea fenomenului.

Examenul fizic:

Atunci când se efectuează evaluarea prin examenul fizic trebuie să avem în vedere:

• starea de constiență;
• prezența sau nu a dispneeii;
• paloarea;
• pulsul;
• tensiunea arterială;
• tușeul rectal.

Anumite elemente ale examenului obiectiv pot fi grupate în categorii de gravitate:

1) Dacă pacientul are TA sub 90 mmHg, nu tolerează ortostatismul trunchiului, este tahicardic peste 110 bătăi/minut, tegumente reci, umede, cianotice - atunci este posibil să fi pierdut până la 40-50% sânge. Prezența hipotensiunii persistente și a tahicardiei în condiții de clinostatism este echivalentă cu termenul de **HDS** însoțită de șoc hipovolemic și este considerată semn de severitate.

2) Dacă TA poate fi luată cu trunchiul în poziție ortostatică dar scade sub 90 mmHg în această poziție (după ce în poziție culcată a fost normală) înseamnă că a pierdut între 25-35% din volumul sanguin.

3) Dacă TA scade cu mai mult de 10 mmHg în picioare și pulsul trece de 120 a pierdut sub 20-25%.

Desigur aceste valori sunt evaluate ca o medie, la pacientul vârstnic valorile diferă față de cel tânăr.

În mai toate manualele de specialitate se discută de evaluarea hemodinamică mai ales în condiții de clinostatism sau de pozitia ortostatică a trunchiului. În realitate la camera de gardă aceste manevre practic nu se efectuează. Evaluarea clinică echivalentă este corespondentă modulului cum deplasezi pacientul pe platoul de urgente: el poate veni „pe picioare”, tolerând bine ortostatismul asta însemnând o stare hemodinamică bună. Deplasarea pe căruț este de o gravitate superioară în timp ce necesitatea de a se deplasa pe targă indică severitarea stării hemodinamice. Forma extremă a severității este scăderea marcată a stării de constiență și/sau agitația psihomotorie.

Tot la examenul fizic sunt importante și semne ale bolii de bază: hepato/splenomegalia, steluțe vasculare, ascita, echimoze etc

Examenele de laborator

Analizele care se recoltează de urgență chiar în Unitatea de Primiri de Urgențe:

• **HLG** completă cu trombocite. Trebuie reținut că atât hemoglobina cât și hematocritul nu sunt fidele într-o hemoragie acută - echilibrarea volemică între lichidul intra- și extravascular producându-se după 48-72 de ore, timp în care hemoglobina poate să scadă chiar dacă hemoragia este oprită;
• grupul sanguin;
• coagularea, timpul de protrombină, **I.N.R.** etc.;
• glicemie/uree/creatinină/ionograma serică;
• electrocardiograma - este foarte importantă și pentru faptul că un agent foarte utilizat în terapia prin injectare este adrenalina.

În manualele vechi evaluarea ureei serice era un fapt foarte important, în zilele de astăzi subestimat. Practic creșterea ureei serice este un indicator al gravității hemodinamice și consecințele prognostice sunt corelate cu severitatea stării hemodinamice la internare. Cu zeci de ani în urmă celebrul profesor și autor de manuale de gastroenterologie, Bockhus scria că avea obiceiul la vizită să întrebe intâi nu cât este hemoglobina serică a pacientului cu **HDS** ci cât este B.U.N-ul (ureea serică) – sugerând importanța evaluării **HDS** prin nivelul ureei serice.

c) Urmează **etapa de reanimare** care, practic, este concomitentă cu prima (evident ne referim la **HD** cu potențial sever). Pacientul este deplasat în clinostatism (pentru a se preîntâmpina stările lipotimice, sincopale, stopurile cardiace sau respiratorii).

În situații grave se are în vedere protocolul clasic de resuscitare - asigurarea permeabilității căilor aerifere, a respirației și a circulației.

Se montează 1-2 catetere/branule, cu diametru gros care să permită administrarea rapidă de cantități convenabile de lichide. Adesea este nevoie de montarea unui cateter central. La pacienți cu boli C-V severe poate exista indicație de montare de catater Swan-Ganz. În mod obișnuit, la început se instalează perfuzii cu soluții osmotic active - soluție de ser fiziologic, Ringer, Haemacel. În principiu administarea de soluții coloidale nu este necesară de la început decât în situatia când analizele de laborator indică prezența unei hipoalbuminemii. Dacă sunt semne severe de șoc se poate monta o sondă urinară. Dacă sunt tulburări de coagulare, cum ar fi de exemplu în ciroze, se administrează plasma proaspătă. Trebuie știut că fenomenele hemodinamice majore se datorează în cea mai mare parte hipovolemiei și nu anemiei și ca urmare refacerea volemică cu soluții osmotic active este o prioritate.

Administrarea de sânge sau concentrat eritrocitar este etapa imediat următoare. Indicația de transfuzie acută este scăderea hematocritului sub 30% la vârstnici sau tarați și la sub 20 % la tineri. Dat fiind faptul ca atât hemoglobina serică cât și hematocritul nu se modifică semnificativ în timpul hemoragiei active, este bine să se indice transfuzie de sânge și pe criterii clinice în situația în care hemoragia este gravă.

Montarea unei sonde nasogastrice (care are scopuri diagnostice, urmărește evoluția și permite lavajul gastric înaintea explorării). Necesitatea montării sondei nazogastrice pentru lavaj înaintea explorării endoscopice este un subiect încă în dezbatere. Dacă stomacul conține mult sânge și cheaguri, sonda obișnuită nu asigură lavajul eficient. Nu trebuie uitat și discomfortul pe care montarea unei sonde de aspirație îl creează pentru pacient. De asemenea trebuie știut că există pacienți cu deformări de sept nazal sau cu defecte de coagulare (ex. la cirotici) la care montarea unei sonde poate creea iatrogenii grave. O alternativă la sonda nazogastrică pentru lavaj este administrarea de eritromicina injectabilă – agonist al receptorilor de motilină cu efect prokinetic de eficiență mare, care are abilitatea de a goli semnificativ stomacul. În trecut se practica lavajul gastric cu soluții saline reci – actualmente o metodă abandonată datorită ineficienței ei.

Se montează o sursă de oxigen.

Se urmărește diureza.

d) Etapa de diagnostic (sediu, mecanism, persistența sângerării). La ora actuală **endoscopia** pune cu certitudine diagnosticul de hemoragie, apreciază sediul, persistența, și în multe situații oferă indicații prognostice asupra riscului de resângerare. În plus endoscopia modernă a creat posibilitatea unei terapii eficace atât în domeniul **HD** variceale cat și nonvariceale. Actualmente în centrele cu o puternică endoscopie terapeutică hemoragia digestivă este rezolvată in marea majoritate a cazurilor prin metode de hemostază endoscopică și mai puțin prin chirurgie, angiografie intervențională etc. Examenul **EDS**, prin calitatea sa diagnostică, prognostică și terapeutică, creează și posibilitatea orientării bolnavului către sectorul se supraveghere cel mai eficient: ATI, gastroenterologie, chirurgie.

Endoscopia la pacientul cu HDS este sigură și sensibilă. Sediul sângerarii poate fi decelat în 90-95%. În principiu endoscopia se efectuează la pacienții stabilizați hemodinamic(starea de șoc este considerată o contraindicatie; alte contraindicații ar fi: infarctul acut de miocard, aritmiile ventriculare, abdomenul acut).

În ce privește timming-ul endoscopic, actualmente se consideră că endoscopia trebuie efectuată precoce, în primele 24 de ore de la internare. Un studiu multicentric, în Cleveland, în anii 95', arăta că timpul mediu din momentul internarii până în momentul efectuării examenului endoscopic a fost 17 ore. Deși toate manualele susțin efectuarea **EDS** după stabilizarea pacientului, practicienii spitalelor de urgență știu că echilibrarea hemodinamică este adesea dificilă in cazul pacienților cu hemoragie digestivă activă. În aceste cazuri măsurile de resuscitare trebuie să fie foarte energice și endoscopia diagnostică și hemostatică să fie efectuată pe cât posibil la scurt timp de la internare altfel pierderea activă de sânge poate să fie greu compensată doar prin repleție volemică și transfuzie. În cazul exsanghinărilor fudroiante se apelează la procedura endoscopică cu pacientul intubat.

EDS este în același timp și explorarea care apreciază cel mai bine caracterul activ sau nu al hemoragiei. Atât în etapa de diagnostic cât și în etapa postterapeutică explorarea EDS are însă dezavantajul că are valoare doar pe durata explorării.

În lipsa posibilității diagnosticului endoscopic aprecierea activitatii hemoragiei se poate aprecia prin analiza *aspiratului gastric* **(AG)**. În ceea ce privește **AG** se consideră că doar 53% din cei cu aspirat cosiderat pozitiv sângereaza de fapt activ - acest procent avand valoare de specificitate. Privitor la sensibilitate **AG** are o cifră de 79%. Diferența pană la 100 este dată de situațiile în care sângerarea are o localizare post pilorica și nu se soldează cu refluxul sângelui în stomac (de ex. sângerările bulbare, în DII etc). Este binecunoscut faptul că în jur de 10% din ulcerele duodenale care sângerează activ, au **AG** negativ din cauza edemului sau spasmului piloric precum și a colmatării pilorului de către un cheag sanguin. La fel hemoragia activă din zona ampulei Vater poate să se însoțească de **AG** negativ. **AG** are și o semnificație prognostică astfel: dacă aspiratul este limpede, mortalitatea este sub 6%; dacă este „zaț de cafea" procentul este 10-15%; dacă pe sondă vine sânge roșu, cifra urcă la 18%; dacă pe sondă se aspiră sânge roșu și în scaun este tot sânge roșu, mortalitatea urcă la 30%.

Arteriografia este o metodă de mare valoare utilizată atât cu viză diagnostică cât și terapeutică. Este necesară o sângerare de cel putin 0,5 ml/ min pentru ca leziunea să fie diagnosticată. Arteriografia evidențiază fidel sediul sângerării, dar oferă mai puțin detalii în ce priveste diagnosticul de leziune. Utilitatea ei este majoră în **HDS** fie când din cauza abundenței sângelui explorarea nu poate fi efecutată fie când sediul leziunii este greu de evidențiat endoscopic (de exemplu ulcerele duodenale distale). De asemenea în hemoragile digestive cu sediu incert – arteriografia este o soluție prioritară. Evident, dacă ne referim la toată cazuistica hemoragiilor digestive trebuie subliniat și faptul ca în afara **HD** cu sediu incert, hemoragia cu sediu în intestinul subtire sau la nivelul colonului (în special cel drept) reprezintă indicații majore pentru arteriografie. Valoarea mare a arteriografiei nu este numai diagnostică ci și curativă ea putând oferi soluții terapeutice eficiente - embolizări cu sfere de plastic, injectări de substanțe vasoconstrictoare - care pot opri convenabil o hemoragie.

e) Etapa de terapeutică. Așa cum s-a afirmat anterior, tratamentul hemoragiei digestive începe odată cu procedeele de diagnostic. Este vorba de tratamentul de stabilizare hemodinamică a pacientului care se aplică în mod specific încă de la prezentarea în **U**nitatea de **P**rimiri de **U**rgente. În mod ideal, imediat după ce procedeele de susținere hemodinamică au fost inițiate, preferabil tot pe platoul de urgențe, se efectuează endoscopia digestivă superioară care, așa cum am mai spus are veleități diagnostice și terapeutice pentru toate tipurile de hemoragii digestive superioare. Actualmente, numai în condiții speciale, de excepție, un caz cu HDS nu ajunge să fie evaluat endoscopic atât diagnostic cât și terapeutic.

Locul unde pacientul este internat depinde de gravitatea hemoragiei, de gradul performanței medicale a unității spitalicești, de acuratețea diagnostică și succesul terapeutic al primei endoscopii.

Hemoragia digestivă fudroiantă este o urgență maximă. Reputatul profesor de chirurgie Wiliam Silen afirma că „există puține urgențe chirurgicale care-l fac pe medicul de gardă să trimită pacientul de la camera de gardă direct în blocul operator; una dintre aceste urgențe este HDS fudroiantă". Practic pacientul ajunge direct în sala de operație unde resuscitarea este maximă în condiții de intubație orotraheală. În paralel se efectuează explorarea endoscopică care poate avea sau nu eficiență diagnostică sau terapeutică. În condițiile în care timpul endoscopic nu reușește, se intervine chirurgical.

Cazurile enunțate mai sus, de HDS fudroiantă, sunt rare. Dacă pacientul este intr-o stare gravă cu mare dezechilibru hemodinamic se internează în unitatea de terapie intensivă. În cazul in care instabilitatea hemodinamică persistă și este eventual însoțită de alterarea senzoriului în condițiile în care hemoragia este activă (aspirat nazogastric cu sânge roșu), examenul endoscopic trebuie efectuat în serviciul de STI cu pacient intubat.

Dacă instabilitatea hemodinamică nu este foarte marcată, atunci după manoperele energice de la camera de gardă, primul sector este serviciul de endoscopie digestivă care trebuie să efectueze diagnosticul și hemostaza. Dacă acestea au fost

efectuate cu succes, pacientul trebuie să se interneze într-un serviciu de supraveghere continuă: sector de terapie intensivă (STI), sau un sector de supravaghere tip postoperatorul chirurgical - *middle care.* În ultimii ani se discută și de posibilitatea internării într-un departament de supraveghere înalt specializat pentru hemoragii digestive - numit **B**leeding **U**nit (**B.U.**) Acest sector întrunește abilități de terapie intensivă (paturi, monitorizare, personal medical) la care se adaugă facilități cvasi non-stop de endoscopie digestivă prin instrumentar și personal diponibile în timp foarte scurt. Desi conceptul de B.U. nu a fost aplicat la nivel de ghiduri de practică, cele mai multe studii îi recunosc superioritatea netă în ce privește reducerea morbidității și a mortalității.

Există și situații când **EDS** formulează un diagnostic fără riscuri evolutive majore și pacientul se poate interna pe o secție obișnuită sau chiar sa fie trimis la domiciliu (de exemplu ulcerele hemoragice clasa Forrest III – care se pot externa).

În absența unei imagistici diagnostice și terapeutice eficace (evident în spitale unde tehnologia medicală este precară) pacientul se internează într-un serviciu chirurgical, singura zonă care poate oferi posibilitatea unei terapii eficiente în majoritatea variantelor evolutive.

f) Urmărirea postterapeutică. Are particularități în funcție de boala și terapia inițială. Urmărirea postterapeutică este esențială în hemoragia digestivă, care are un potențial recidivant binecunoscut. O hemoragie care a fost oprită prin diverse mijloace dar care se reia după un anumit timp se numește resângerare. Resângerarea (sau recidiva hemoragică) este definită ca hematemeză și/sau melenă proaspătă după o perioadă de 24 ore sau mai mult de stabilitate a semnelor vitale, cu scăderea semnificativă a tensiunii arteriale, hemoglobinei, hematocritului și creșterea pulsului.[11] Se acceptă că riscul mediu de resângerare este 10-20%.

Apariția resângerarii generează riscuri mari mai ales pe curba mortalității (vezi boala ulceroasă). Studiile au stabilit că resângerarea crește mortalitatea pacientului de 10 ori. Chirurgii în specialitatea bolilor digestive, care s-au ocupat decenii de-a rândul de hemoragiile digestive, stipulau în manuale că teama de resângerare merge până la a efectua o interventie chirurgicală preventivă dacă pacientul are risc mare de resângerare (evident pentru hemoragiile non variceale). În practica chirurgicală circulă un aforism: „***nu omoară sângerarea ci resângerarea***”, lucru de care trebuie ținut cont și astazi. Urmărirea postterapeutică cu pacient monitorizat, cu sonda naso-gastrică pentru 24-48 de ore, cu medic endoscopist în postura să efectueze la timp o a doua tentativă de hemostază – reprezintă conduita modernă al urmăririi posttrapeutice.

Mai ales în cazul hemoragiilor non-variceale, atunci când incapacitatea sau eșecul manoperelor mininterventionale este evident, echipa care urmăreste cazul trebuie sa apeleze prompt la serviciile chirurgicale care, utilizate judicios fac parte din arsenalul terapeutic care salvează prognosticul pacientului. În general trebuie știut că intervenția chirurgicală **se discută** în următoarele circumstanțe:

- când se consemnează eșecul tentativei de hemostază (sângerarea nu se oprește);
- atunci când apare resângerarea;

- în situația în care hemoragia este activă și angiografia diagnostică și terapeutică a fost ineficientă;
- concret urmărirea pacientului cu **HDS** se efectuează: clinic (starea generală, monitorizarea pulsului, a TA, a stării de conștiență);
- paraclinic (Hb, ureea, coagularea);
- cu ajutorul sondei nazo-gastrice;
- endoscopic. Urmărirea leziunii hemoragice prin examen endoscopic este un procedeu de mare siguranță, permite diagnosticul și terapeutica adecvată și scurtează durata spitalizării. Atunci când dispar stigmatele de sângerare ale leziunii, dacă pacientul este remontat hemodinamic și hematologic el poate fi externat.

6. Particularități de diagnostic și tratament pentru diferitele cauze de HDS

6.1 Hemoragia digestivă în+ cadrul bolii ulceroase

6.1.1 Generalități. Reprezintă circa 45-60% din **HDS** (alte date între 30-50%). În patogeneza ulcerului hemoragic aspirina și AINS sunt profund implicate. De asemenea infecția cu H. Pylori este foarte atent studiată atât pentru puseul recent cât și pentru recidiva hemoragică. Sângerarea macroscopică în ulcer apare dacă este erodat un vas arterial peste 0.1 mm. Cele mai hemoragice ulcere sunt cele gastrice pe mica curbură (datorită proximității cu ramuri mari din artera gastrică stangă) și cele duodenale de fata posterioară (datorită vecinătății cu artera gastroduodenală). Vasele implicate pot fi localizate în mucoasă, submucoasă sau în seroasă (scleroterapia acestora din urmă se poate solda cu perforații).

În ceeea ce priveste tabloul clinic, doar 30-40% din pacienți au antecedente ulceroase. Există frecvente situatii când ulcerul sângerează pe un fond de boală absolut silențios mai ales în ce privește durerea (N.B.: a nu se uita ca terapia cu AINS combate eficace durerea).

6.1.2. Există o *clasificare* pentru 6 tipuri de imagine endoscopică în boala ulceroasă - **clasificarea Forrest** (în paranteză incidența fiecarei clase exprimată în procente):

1) Hemoragia activă în timpul examenului endoscopic:

1A) Hemoragia activă intensă - **7%** *(Brisk arterial bleeding/ arterial spurting*);

1B) Hemoragia activă de mică intensitate - **8-10**% *(Oozing without visible vessel).* (figura 5)

2) Hemoragia oprită în timpul examinării endoscopice:

2A) Ulcer cu vas vizibil nesângerând - **8%** *(Nonbleeding visible vessel)*;

2B) Ulcer cu cheag aderent - **13%** *(Adherent clot without active bleeding).* (figura 6a și 6b);

2C) Crater ulceros cu spoturi hemoragice **12%** (Ulcer with flat spots).

3) Ulcer cu crater curat - **30-40%** *(Clean base ulcer)*

De ce este importantă clasificarea Forrest? Pentru că pentru fiecare din aceste clase există un risc estimativ de resângerare (evident în cazul evoluției naturale a bolii). Pentru clasa Forrest:

1A) 90%- 100%;
1B) 10%- 25%;
2A) 50%;
2B) 25%;
2C) sub 10%;
3) 2-3%;

6.1.3. Tratamentul specific HDS ulceroase

A) Tratamentul endoscopic. Se aplică numai pacienților în clasele Forrest Ia, Ib, IIa, IIb și uneori IIc. Prin urmare au indicație de terapie endoscopică ulcerul cu hemoragie activă, vasul vizibil nesângerând și ulcerul cu cheag aderent. În aceată ultima variantă cheagul se indepartează mecanic pentru a se aprecia cu exactitate leziunea subiacentă, care apoi este tratată endoscopic. Studiile ample efectuate în ultimii 10-20 de ani au arătat eficiență incontestabilă a terapiei endoscopice. Avantajele terapiei endoscopice sunt:

• este ieftină;
• diminuă necesarul de transfuzie preoperator;
• scade necesarul de intervenții chirurgicale;
• avantaje mari la unii bolnavi tarați cu risc chirurgical crescut;
• scade semnificativ durata de spitalizare.

Tratamentele endoscopice cuprind:

1. **Terapia injectabilă:** se injectează soluție de adrenalină 1/10000 (5-20 ml); opțional în timpul doi al injectării sau atunci când adrenalina este contraindicată (ex. infarctul acut de miocard)se mai poate utiliza: alcool absolut/etanolamina 5%/ polidocanol/Aethoxisclerol 0,5%, 1% sau 2%. Tot la capitolul de terapie injectabilă este utilizarea „*fibrin glue*” un amestec introdus printr-un dispozitiv special cu două canale care produce polimerizarea unui cheag de fibrină în zona lezională și exercită un efect mecanic hemostatic.
2. **Electrocoagularea:**
   • coagularea monopolară utilizează electrozi cu bilă metalică în vârf cu intenția de a aplica un curent monopolar. Eficiența metodei este mică.
   • coagularea bipolară utilizează un curent ce degajă o energie mai profundă și mai eficientă.
3. **Aplicare de energii termice:**
   • heaterprobe - aplică caldura pe țesuturi în mod direct. Profunzimea depinde de output și de presiunea exercitată. Pot fi coagulate chiar și artere subseroase. Metoda este bună pentru coagularea vaselor mari.
   • Gold probe.
   • Laser Nd-YAG - oprește sângerarea fără contact tisular. Metoda este eficientă pentru coagularea vaselor mici.

- Laser cu argon. Energia termică degajată de laserul de argon este foarte superficială, cu o adâncime a penetrației de până la 1mm. Coagularea produsă la suprafață este eficace, iar riscul perforațiilor este mic.

4. Hemoclipurile

Sunt dispozitive cu care se clampează situsul de sângerare (figura 7). Sunt necesare în medie 1-3 aplicări pe sediu de hemoragie.

Succesul general al terapiei endoscopice este de 75 - 90%. Literatura medicală de specialitate postulează relativa egalitate a eficienței diferitelor proceduri atunci când sunt folosite singular. Cu toate acestea cea mai utilizată dintre proceduri, mai ales ca prima intenție, este injectarea. Injectarea este o metodă mai simplu de aplicat decât celelalte. În cazul leziunilor Forrest Ia, Ib, și IIa este recomandat ca în afara terapiei injectabile să se utilizeze și o a doua procedură mecanică sau termică.

Dacă pacientul resângerează se repetă terapia endoscopică. Am amintit mai sus că resângerarea dupa prima sedință terapeutică endoscopică crește mortalitatea de 10 ori. Dacă și în această situație pacientul resângerează, șansa de a fi rezolvat endoscopic se micșorează și se discută intervenția chirurgicală. Există următorii factori acceptați care fac ca riscul de resângerare să fie ridicat:

1. vârsta înaintată;
2. starea de șoc în momentul internării;
3. aspiratul nazogastric cu sânge roșu;
4. clasa Forrest Ia, IIa, IIb;
5. hemoragia din ulcere duodenale de față posterioara și ulcere gastrice pe mica curbură;
6. ulcerele peste 2 cm.

B) Terapia medicală

Este folosită cu intenția de a opri sângerarea dar și de a vindeca leziunea pentru a preveni recidiva hemoragică. În ce privește oprirea sângerarii sau a resângerării precoce dacă terapia medicamentoasă se efectuează singular (fără intervenție endoscopică) este fără eficacitate dovedită.

Actualmente sunt doar două clase de medicamente propuse ca tratament în timpul episodului acut de sângerare ulceroasă:

1) Tratamentul cu anti H2 (ranitidină, famotidină, nizatidină). Eficiența lor este dubitabilă deși au ca avantaj un efect cu debut rapid. Se administrează i.v la 4-6 ore câte o fiolă, dar există unele studii sugerând că perfuzia continuă este mai eficace. Este probabil că accelerează vindecarea leziunii ulceroase și împiedică recidiva hemoragică.
2) Clasa inhibitorilor de pompă de protoni. Există preparate injectabile de omeprazol, esomeprazol și pantoprazol care administrate în perfuzie continuă timp de 72 de ore, după un bolus inițial de 80 mg, ar avea efect pe leziunea hemoragică acută (scaderea aciditatii gastro-duodenale și a efectului pepsinei împiedică deteriorarea cheagului hemostatic de pe leziunea hemoragică). Deși este logic, tratamentul în perfuzie continuă cu inhibitori de pompă de protoni nu

are încă eficacitate clar dovedită dacă medicamentele sunt folosite singular, fără terapie endoscopică. Indiferent de calea de administrare aceste medicamente accelerează vindecarea leziunii ulceroase și impiedică recidiva hemoragică. Alternativa la terapia injectabilă, care este foarte costisitoare, este administrarea de preparate per os, imediat ce starea pacientului o permite. Există și posibilitatea de a se administra aceste medicamente pe sonda nazogastrică evident când hemoragia este oprită.

În cazurile de ulcer Helicobacter (+) tratamentul prin triplă terapie reduce riscul recăderii ulceroase și al recurenței *à la long* a hemoragiei. Riscul de recurență al hemoragiei în următorul an este considerabil mai mic dacă Helicobacter a fost eradicat decât în varianta în care această eradicare nu s-a produs.

C) Tratamentul pe cale vasculară. Este rezervat hemoragiilor active necontrolate endoscopic sau cu sediul și mecanismul neclar după examenul endoscopic. Trebuie o sângerare cu un debit de cel puțin 0,5 ml/min pentru a se putea mai intâi pune diagnosticul topografic, pentru ca mai apoi sa se treacă la diverse procedee hemostatice.

D) Tratamentul chirurgical

Un număr de circa 3-10 % din ulcerele hemoragice se operează fie când sângerarea nu poate fi oprită sau din cauza fenomenului de resângerare. În centrele cu endoscopie interventională bine organizată, și cu facilități de angiografie, necesarul de chirurgie este mai mic.

6.2. Ulcerul de stress

6.2.1. Patogeneza este neclară. Ca și în celelalte ulcere efectul hipercortisolemiei nu este dovedit. Sunt implicate hipersecretia acidă, ischemia mucosală și diminuarea calității mucusului gastric. Se pare că lipsa alimentatiei enterale la pacienți tarati este un factor etio-patogenic important. Mecanismul este lipsa perfuziei splanhnice care determină o scădere a epitelizarii digestive și a secreției de mucus. Modalitatea cea mai eficientă de a deriva sângele către tubul digestiv este alimentatia enterală.

6.2.2. Simptomatologia ulcerului de stress

- hematemeza pe sondă nazogastrică la un pacient în STI mai les la cei intubați.
- prezența de boli grave concomitente – MSOF(insuficiență multiplă de organ), sepsis, politrauma, pacienti postoperatori, arși, intubație prelungită.

Fiind în stare gravă, eventual intubați, pacienții nu pot relata simptome. Se poate constata:

- agravarea stării generale;
- hematemeză, melenă;
- scăderea hematocritului.

6.2.3. Diagnostic. Endoscopia digestivă superioară este singura metodă ce pune diagnosticul de certitudine.

6.2.4. Terapie:

- medicală -anti H2/ sucralfat/ omeprazol preventiv și profilactic;

• terapie endoscopică - leziunile sunt mai ales de tip Forrest 1b – dar cu potențial mare de recidivă;
• profilactic alimentatie enterala precoce pe sonda jejunală.

6.2.5. Prognostic - grav.

6.3. Ulcerele în contextul utilizării de medicamente

6.3.1. Tipuri de medicamente asociate patologiei ulceroase și HDS

AINS și aspirina – implicate mai ales în ulcerogeneza gastrică precum și a HDS ulceroase.

Medicamente implicate în producerea ulcerului esofagian - „*Pill induced esophageal ulcers*" - este o formă de ulcer indusă prin efectul mecanic al medicamentului și al condiționării lui - ex.: doxiciclina/tetraciclina/clindamicina/ Clorura de potasiu/ chinidina/fier tb. Cea mai importantă caracteristică a acestor ulcere este durerea retrosternală și disfagia, caracterul lor hemoragic fiind un fapt secundar

Anticoagulantele determină sângerare în special pe leziuni preexistente de tip eroziuni sau ulcere. HDS în contextul utilizării de anticoagulante nu este foarte amplu studiat în literatură dar practica curentă in serviciile de urgență sugerează o creștere importanta a numărului și a severității cazurilor *de HDS* în contextul utilizării anticoagulantelor și a antiagregantelor plachetare – medicație foarte des utilizată astăzi mai ales in servicii de cardiologie, chirurgie vasculară, STI etc.

6.3.2. Terapia HDS la ulcerele induse de medicamente: discontinuarea medicației ce a produs boala/ antidoturile anticoagulantelor/ utilizarea de antisecretorii / protectoare de mucoasă.

6.4. Leziunea MALLORY WEISS

6.4.1. Definiție, etiopatogeneză. Sunt fisurări longitudinale ale mucoasei esofagului inferior la joncțiunea gastroesofagiană care apar clasic dupa un efort de vomă. Sângerarea apare atunci când plesnitura prinde plexul esofagian venos subiacent sau arterial. Pacienții cu **HTP** dezvoltă MALLORY WEISS mai severe decat ceilalți. Apare mai frecvent după consumul de alcool, chemoterapie, ingestie de medicamente.

6.4.2. Diagnostic

• în 50% din cazuri anamneza este atipică;
• apare frecvent la bărbații adulți care au baut alcool;
• inițial este greața, apoi voma și urmată de hematemeză;
• diagnosticul pozitiv cert este endoscopic (figura 8 și 9).

6.4.3. Tratament. În marea majoritate a cazurilor sângerarea se oprește spontan în 24-48 ore. Tratamentul endoscopic se face doar în sângerarea activă. Se utilizează adrenalină 1/10000, hemoclip etc.

6.5. Sângerarea prin leziune DIEULAFOY-(LD)

6.5.1. Definiție-etiopatogeneză. LD este un vas dilatat, aberant, situat submucosal, care erodează epiteliul și ajunge la suprafață. Cauza este necunoscută dar ischemia cu subțierea mucoasei este implicată. **LD** poate apare pe orice segment al tubului digestiv. (figurile 10a și 10b)

6.5.2. Diagnostic. Ca elemente definitorii **HDS** masivă cu numeroase endoscopii efectuate fără diagnostic. La endoscopie se observă un vas vizibil, fără ulcer, care sângerează activ sau nu. Dacă nu sângerează există și opțiunea ca diagnosticul de vas să fie confirmat ecoendoscopic.

Hemoragia din **LD** este uneori autolimitată deși usual este recurentă și masivă. Diagnosticul se face endoscopic în sângerare activă care arată o pompare arterială dintr-un punct fără ulcer. Leziunea este mai frecvent localizată în stomacul vertical pe mica curbură.

De multe ori leziunea este subdiagnosticată fapt care crește evident mortalitatea. Dat fiind că potențialul de resângerare este remarcabil, atunci când aceasta se produce, există tendința (justificată adesea) ca pacientul să fie trimis la sala de operație. Ca urmare bolnavul poate ajunge pe masa de operație fărăun dignostic corect. Intraoperator diagnosticul este de multe ori dificil de pus mai ales dacă nu se apelează la endoscopia intraoperatorie. Chirurgul poate recurge la operatia clasică de rezectie 2/3 a stomacului lăsând pe loc leziunea sângerandă care este frecvent situată în porțiunea verticală a stomacului. Evident resângerarea postoperatorie este catastrofală, situație în care mortalitatea crește abrupt.

6.5.2. Tratament. Se face hemostaza endoscopică cu adrenalină, alcool. Injectarea este bine să se asocieze cu o metodă mecanică sau de aplicare de energii: coagularea multipolară, heater probe, gold probe, aplicare de clips-uri. Verificarea eficacității hemostazei se poate face cu ecoendoscopie Doppler. De asemenea este util să se injecteze un tuș local care să marcheze leziunea spre a fi mai ușor descoperită de chirurg în caz de recidivă a sângerarii.

6.6. Sângerarea din varice esofagiene/gastrice

6.6.1. Generalitați. Sângerarea din varice esofagiene (figurile 11 și 12) este o problemă majoră de patologie digestivă de urgență. În primul rând pentru că ciroza hepatică este o boală incurabilă (exceptând varianta transplantului hepatic) și ca urmare nu există tratament pentru boala de fond. În al doilea rând pentru faptul că multe **HDS** la cirotici se produc la pacienți aflați în clasa Child's C (eventual cu carcinom hepatocelular grefat deja), ceea ce înseamnă ca resursele biologice (rezerva hepatică) sunt reduse până la limită. În al treilea rând pentru că, în caz de resângerare, spre deosebire de **HDS** nonvariceală, resursele chirurgicale sunt aproape inexistente. Actualmente, chirurgia clasică evită operația în sangerarea acută variceală mai ales pentru faptul că mortalitatea este inacceptabil de mare. În ultimul rând, dar de importanță capitală, trebuie știut că există un subset de pacienți cu HDS variceală, cei aflați la primul episod de sângerare - „*first bleeding episode*" - care dezvoltă o mortalitate remarcabilă, calculată la 6 săptamani de la debutul episodului

hemoragic. În manualul de Gastroenterologie Bockhus din 1995, era prezentată o metanaliză SUA cu o mortalitate la „*first bleeding episode*" de 15-65%. Un alt autor de prestigiu, Yamada, în 1999, enunța o cifră de 30-50%.

6.6.2. Cauze – mecanismele sângerării.

La un cirotic poate exista sângerare din varice (esofagiene sau gastrice) dar și cauze extravariceale (ulcer gastric, duodenal, gastropatie portal-hipertensivă, gastrita eroziv hemoragică, etc.).

Factorii care precipită hemoragia din varicele esofagiene nu sunt decât parțial cunoscuți. În orice caz esofagita nu este implicată. Varicele apar ca urmare a prezenței hipertensiunii portale definită ca o presiune peste 10 mmHg sau 14 cm apa. Când presiunea depășeste 12 mmHg pacienții dezvoltă risc de sângerare variceală dar relația presiune–sângerare nu este lineară. Dilatațiile varicoase sunt dispuse în special în stomacul superior (zona fundică și fornix) și esofagul inferior. Există patru zone topografice unde varicele se dezvoltă în mod frecvent (A! varice pot apare oriunde în tubul digestiv).

În sens caudo-cranial prima zonă este gastrică la nivel subcardial și fornix, unde apar varice dispuse longitudinal, situate între lamina propria și submucoasă – varice care drenează în vena gastrică stangă.

La nivelul esofagului zona „cea mai vulnerabilă" este legată de dispoziția în palisadă a trunchiurilor venoase și are o lungime de 2-3 cm. Aici varicele sunt situate în lamina propria și submucoasă și sunt anastomozate între ele.

Urmatoarea zonă de cca. 3-5 cm este zona venelor perforante prin musculară - fapt ce asigură legatura cu venele externe esofagului (această zona este localizată deasupra celei anterioare).

Ultima zonă importantă este cea a trunchiurilor venoase - vene largi longitudinale care sunt situate în submucoasa și încep la 5 cm deasupra joncțiunii gastro-esofagiene.

Cea mai frecventă cauză pentru apariția varicelor esofagiene este ciroza hepatică dar există și alte cauze de hipertensiune portală: tromboza de venă splenică sau portă, cancere digestive (cancer pancreas, cancer hepatic), sindroame mieloproliferative – toate aceste entități generează de obicei o ***hipertensiune portală segmentară*** - care în mod specific evoluează cu varice gastrice izolate. De asemenea varice gastrice secundare pot apare dupa scleroterapia/bandarea varicelor esofagiene.

Riscul de sângerare al varicelor este dat de:

- marimea lor;
- presiunea în varice;
- clasa CHILD's a cirozei;
- prezența de varice tortuoase sau existența pe varice a spoturilor sau a desenului reticular. (figurile 13, 14 și 15)

6.6.3. Diagnosticul hemoragiei variceale. Clinic pacientul are semne de **HDS** și semiologie cirotică. Șansa însă, a apariției unei **HDS** variceale la un cirotic Child's A sau chiar la un cirotic nediagnosticat până în momentul episodului hemoragic, nu este mică. Dignosticul de certitudine a **HDS** variceale este **EDS** – care trebuie să excludă o **HDS** nonvariceală la un cirotic.

6.6.4. Tratament

- **Terapia suportivă:** plasmă, soluții osmotice, sânge.
- **Terapia medicală.** Are ca scop scăderea presiunii sanguine în sistemul port și oprirea sângerării. Primul medicament farmacologic activ pe scăderea presiunii splanhnice a fost vasopresina. Este eficientă clinic, dar reacțiile adverse coronariene i-au limitat utilizarea. Ghidurile terapeutice actuale recomandă încă de la **UPU** (sau din momentul consemnării debutului **HDS**) administrarea în perfuzie continuă (după bolus inițial) fie de somatostatină (sau analogul său sintetic octreotid) fie terlipresină. Sandostatina reduce fluxul sanguin mezenteric, fără efecte hemodinamice în alte organe. Studiile afirmă că sandostatina (octreotidul) oprește sângerarea la 55-65% din cazuri. Terlipresina este un analog al vasopresinei care are eficiență înaltă dar care nu dezvoltă reacțiile adverse ale vasopresinei. Terapia medicală include tratamentul profilactic și curativ al encefalopatiei hepato-portale precum și tratamentul profilactic al infecției bacteriene spontane a lichidului de ascită.
- **Terapia endoscopică.** Cuprinde două modalități:
  1. *Terapia injectabilă* - scleroterapia varicelor (figurile 16a și 16b). Se utilizează ca substanțe - etanolamină 5%, Aethoxisklerol (0,5%, 1%, 2%), moruat de sodiu, tetradecil sulfat de sodiu 2%, polidocanol, Histoacryl, glucoza 50%. Eficacitatea în sângerari acute este de 90% dar rata de resângerare este mare. În general substanțele cu eficacitate pe sângerare din varice esofagiene nu sunt la fel de bune și pe cele gastrice și viceversa. Cele mai eficace substante pentru varicele gastrice sunt histoacrylul și glucoza 50%. Injectarea varicelor esofagiene se face paravariceal sau intravariceal dar de fapt cele două sedii sunt concomitente. Mecanismul opririi sângerării este tromboza intravariceală și inflamația perivariceală care diminuă lumenul venei. Dupa scleroterapie, în fiecare an apar varice noi la 40% din bolnavi. Sclerozarea varicelor esofagiene poate determina următoarele complicații specifice:
    a) *local*e - dureri toracice, ulcere, perforație esofagiană, tulburări de motilitate esofagiană, stricturi;
    b) *sistemice* – febră, sepsis, peritonită bacteriană spontană, pleurezie, pericardită, mediastinită, tromboză de venă portă, embolii pulmonare.

  Ca urmare a complicațiilor locale și mai ales a ulcerelor postscleroterapie, apare o complicație generală majoră (care a limitat foarte mult utilizarea scleroterapiei curative și profilactice în HDS) – hemoragia postscleroterapie, care poate fi fudroiantă cu sucombarea pacientului înainte de a primi asistență medicală. Hemoragia postscleroterapie apare între 3 zile și 3 săptămâni de la episodul de injectare, adesea dupa ce pacientul a fost externat din spital (cu ocazia episodului hemoragic index).

2. *Ligatura varicelor* cu benzi elastice - banding-ul variceal (figurile 17 și 18). Există dispozitive care amplasate pe endoscop pot ligatura varicele esofagiene, inclusiv zona cu sângerare activă. Procedura este foarte bună pe varicele esofagiene și relativ ineficientă pe cele gastrice. Este considerată cea mai eficace metodă de hemostază variceală, are mare eficacitate în situațiile acute și nu determină complicațiile scleroterapiei. Dezavantajul major este costul relativ ridicat pentru sistemele medicale cu puține resurse economice, dar în final costul este ușor de surmontat prin eficacitatea hemostazei care determină scăderea necesarului transfuzional, al duratei de spitalizare și a mortalității episodului de sângerare. Bandarea variceală este mai greu de efectuat în plină hemoragie din cauza colmatării cu sânge câmpului vizual (scăzut oarecum și de prezenta dispozitivului e bandare). În centrele medicale cu multe urgențe digestive, inclusiv HDS, bandarea varicelor esofagiene în plină hemoragie este opțiunea de bază a algoritmului terapeutic. Există situații în care din motive hemodinamice sau locale nu se poate efectua de la început ligatura variceală. Este probabil că în aceste situații nici scleroterapia nu este eficienă și atunci se recomandă tamponada cu Blakemore pentru 4-8 ore până când hemoragia este oprită, stomacul are aspirat limpede și reechilibrarea volemică și hematologică este mulțumitoare. Deci la 4-8 ore de la montarea sondei Blakemore ea se poate extrage și imediat trebuie practicată bandarea variceală.
   Complicațiile banding-ului variceal sunt mult mai puține și mai puțin severe decât în cazul scleroterapiei. Există si aici durerea toracică post-banding (calmată la antialgice). De asemenea există posibilitatea de apariție de ulcere postbandare și hemoragie postbandare (ca și în cazul scleroterapiei la 3 zile 3 săptămâni de la efectuarea procedurii). Rata apariției acestor complicații este mai mică ca și severitatea lor în comparație cu terapia injectabilă. Ca urmare banding-ul profilactic al varicelor esofagiene (profilaxia primului episod de sângerare variceală în cazul varicelor esofagiene cu risc) este inclus în ghidurile de practică medicală și considerat o procedură relativ sigură și cu beneficii pentru pacient.

3. **Sonda Blakemore.** Până la apariția scleroterapiei, tamponada cu balon a fost principala metodă de hemostază practicata în **HDS** variceală. Dat fiind că cele mai multe cazuri de **HDS** se internau în secțiile de chirurgie, chirurgii sunt cei care au practicat pe scară lară această metodă hemostatică și mai puțin gastroenterologii. Eficacitatea pe hemostază a sondei Blakemore este de 75%-90% în oprirea sângerărilor acute. Sonda se ține maximum 24-36 de ore, altfel este risc de necroză locală. Din punct de vedere tehnic Blakemore este o sondă cu două balonașe în care unul este inflat la nivelul fornixului și altul la nivelul esofagului inferior. Tamponada cu balon controlează bine și sângerarea la nivel subcardial (ca și cea esofagiană) și prin sistemul de tubulatură are controlul lichidului gastric.

Folosită singular are ca dezavantaj major reapariția sângerării la detensionarea balonașelor, fapt care se întâmplă la 30-50% din cazuri. Actualmente protocolul ideal este scurtarea timpului în care sonda se menține inflată (pentru a preveni complicațiile majore locale) și mai apoi se practică banding-ul sistematic al trunchiurilor variceale.

Indicațiile actuale de utilizare a sondei Blakemore sunt:

- ineficiența hemostazei prin medode endoscopice (în momentul în care medicul endoscopist consemneaza faptul că hemostaza a eșuat se poate proceda la montarea sondei Blakemore);
- imposibilitatea efectuării hemostazei endoscopice(instabilitate hemodinamică, vizibilitate endoscopică insuficientă);
- varice subcardiale pe care endoscopistul le consideră greu de abordat terapeutic;
- atunci cand nu dispui de mijloace de explorare/terapeutică endoscopică.

Complicațiile utilizării sondei Blakemore includ: pneumonia de aspirație, ruptura gastrică sau esofagiană, necroze ale pereților digestivi, obstrucția respiratorie. Letalitatea utilizării sondei Blakemore este de circa 3-10% (3% -Bockus), și complicațiile majore apar la 15-20%. Ca urmare este necesar să fie utilizată de persoane bine antrenate, iar după montare pacientul să fie bine supravegheat medical.

4. **TIPS** (transjugular intrahepatic portosistemic shunt). Este un dispozitiv montat de radiologii angiografiști. În fond este un stent expandabil care creează o comunicare transhepatică între sistemul port și cav suprahepatic. Dispozitivul scade rapid tensiunea în sistemul port și este o modalitate sigură și eficientă de scădere a hipertensiunii portale. Efectuarea acestui shunt artificial poate genera o agravare a encefalopatiei portale. În plus metoda este este mult mai costisitoare decât celelalte.

6. **Chirurgie.** Se practică actualmente din ce în ce mai puțin în hemoragia acută datorită unei rate prohibitive a mortalității perioperatorii (30-50%). Operațiile majore sunt: transsecțiunea esofagiană, shunturile vasculare și transplantul hepatic. Intervenția chirurgicală se discută când terapia medicală sau endoscopică nu a avut eficacitate.

6.7. Gastropatia portal hipertensivă (GTPH)

Numită și gastropatia congestivă este generată de efectul hipertensiunii portale. Diagnosticul este endoscopic, care are un aspect particular cu un pattern reticular fin care delimitează arii violacei-roz de mucoasă. Histologic este un edem cu o dilatație importantă veno-capilară. Mucoasa este friabilă și sângerarea se produce prin ruptura vaselor ectatice. Nu există corelatii intre gradul **HTP** și al **GTPH**. Scleroterapia/bandarea agravează dubitabil **GTPH**. Sângerarea din **GTPH** este de obicei una lentă dar constantă, fiind puțin influențată de metodele medicale sau endoscopice aplicate. De încercat terapia antisecretorie, medicația care scade hipertensiunea portală și aplicarea endoscopică de laseri.

6.8. Angiodisplazia

Sinonime: AVM (arterio-venous malformations), telangiectazia, vascular ectazia, angiodisplazia.

În contrast cu angioamele colonice a căror patogenie pare să fie prin mecanism obstructiv venos, *cauza* angiodisplaziilor în tubul digestiv superior nu este cunoscută. O formă particulară de sângerare din telangiectazii este boala Rendu Osler – numită și telangiectazia ereditară. Leziunile angiodisplazice pot fi localizate în acesta afecțiune în tot tubul digestiv și ca urmare în caz de sângerare corecțiile chirurgicale sunt dificil de efectuat.

AVM sunt responsabile de 1-5% din cauzele de HDS.

Elemente importante de diagnostic

- HDS acute sau recurente;
- multe endoscopii nondiagnostice făcute anterior;
- istorie lungă de sângerări care au necesitat transfuzie;
- anemie prin deficit de fier și teste + desângerare în scaun;
- prezența de boli asociate - insuficiența renală cronică, boala von Willebrand, stenoza aortică, ciroza, boli pulmonare.

Sângerarea este de obicei de mică intensitate și intermitentă, determinând pozitivarea testelor pentru sângerare ocultă.

Dg- Endoscopie

- angiografie; este foarte utilă în sângerări acute mai ales după ce examenul endoscopic a dat greș în mai multe rânduri.

Tratament

- la peste jumătate, sângerarea este autolimitată înaintea oricărei terapii;
- tratamentul termal este alegerea electivă - coagularea multipolara, heater probe, laseri.

6.9. Watermelon stomac (ectazia vasculară gastrică antrală)

Endoscopic se remarcă benzi lungitudinale de mucoasă eritematoasă care iradiază dinăuntru către pilor. Benzile roșii sunt vase mucosale ectaziate și saculate. Sângerarea este cronică, lentă, dar uneori poate fi masivă.

6.10. Fistula aortoenterică

Este o comunicare directă între aortă și tractul gastrointestinal.

Etiologie. Până acum 30-40 de ani cea mai frecventă cauză era anevrismul aortic și aortita infecțioasă sifilitică sau TBC. Actualmente cauza cea mai frecventă este grefa protetică infectată care erodează în tubul digestiv. Alte cauze sunt:

- ulcerele penetrante;
- tumori invadante;
- radioterapia;
- corpi străini.

Diagnostic. Se manifestă ca **HDS** masivă exprimată ca hematemeză, melenă sau hematochezie, șoc etc. Endoscopia digestivă superioară este nediagnostică dacă pacientul nu exteriorizează o **HDS** sau protruzia intraluminală a protezei infectate. Cea mai frecventă localizare este în segmentul al treilea al duodenului și apoi jejunul și ileonul. Fistula aortoenterică are o mortalitate foarte mare chirurgia fiind indicația terapeutică numărul unu.

6.11. Hemobilia

Cauze. Clasic cauzele cele mai importante sunt traumatismele și biopsia hepatică, chirurgia hepatobiliară, tumori hepatobiliare, anevrismul de artera hepatică, abcesul hepatic. În ultimii ani dezvoltarea procedurilor **ERCP** a crescut mult numărul sângerărilor semnificative la nivelul căilor biliare și orificiul ampular. Sfincterotomia, montarea de stenturi, dilatarea tumorilor biliare, controlul instrumental al căii biliare, litotripsia intracoledociană toate generează un risc se sângerare. Ca urmare, în medicina modernă în care **ERCP** este o tehnică optimă pentru abordul diagnostic și terapeutic al coledocului, hemobilia post **ERCP** este prima cauză ca frecvență în rândul hemobiliilor.

Diagnostic. Combinația anemie și icter survenite brusc mai ales dacă pacientul are și melenă poate sugera hemobilia. Diagnosticul este greu de pus dacă nu este surprinsă sângerarea activă obiectivată prin ieșirea de sânge prin papila Vater. În general, medicii care practică de rutină **ERCP** știu că aparitia melenei, hematochezisului sau chiar scăderea bruscă a nivelului hemoglobinei serice în zilele ce urmează unei proceduri ERCP trebuie să fie pusă în seama sângerării din arborele bilio-pancreatic și ca urmare o revizualizare a zonei papilare cu endoscopul cu vedere laterală se impune. Daca **ERCP** este inoperant diagnostic explorarea cu hematii marcate cu technețiu și arteriografia este foarte utilă.

6.12. Hemosucul pancreatic

Înseamnă sângerarea din ductul pancreatic. Este o condiție extrem de rară. Are drept cauze:

- psedochistul pancreatic;
- tumori pancreatice.

Sângerarea apare când pseudochistul sau tumora erodează un vas. Diagnosticul este legat de metodologia de investigare a afecțiunilor respective pancreatice: tomografia computerizată, rezonanta magnetică nucleară, **ERCP**.

Bibliografie selectivă

British Society of Gastroenterology Working Party: Emergency endoscopy în the UK seems inadequate, BMJ 2005: 330.

David R. Lichtenstein, Marvin D. Berman and M. Michael Wolfe, *Approach to the patient with the Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage*. Gastrointestinal Emergencies, 2nd edition, 1997; 99-104.

Gilbert D.A., *Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding*. Gastrointestinal Endoscopy 36: S8, 1990.

Holman R.A.E., Davies M., *Value of centralised approach în the management of haematemesis and melaena; experience în a district hospital*. GUT 1990; 31; 504-8.

James Y.W. Lau., *Practical management of nonvariceal upper gastrintestinal bleeding*; Practice of Therapeutic Endoscopy, 2nd Edition, 2000, 1-11.

M. E. van Leerdam, E.A.J. Rauws, A.A.M. Geraedts, G.N.J. Tytgat, *Management în Peptic Ulcer Hemorrhage: A Dutch National Inquiry*. Endoscopy 2000; 32 (12): 935- 942.

National survey of UK emergency endoscopy units; Andrew Douglas, consultant gastroenterologist, Michael G. Bramble, consultant gastroenterologist[2], Ian Barrison, consultant gastroenterologist. This article was posted on bmj.com on 11 March 2005.

Sanderson J.D., Taylor R.F.H., *Specialised gastrointestinal units for the management of upper gastrointestinal bleeding*. Postgrade med. J 1990; 66; 654-6.

Societatea Romană de Gastroenterologie 2005: Propunere de consens: hemoragia digestivă superioară non-variceală.

Van Leedam M.E. et al., *Acute upper gastrointestinal bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidenteand outcome of acute upper gastointestinal bleeding between 1993, 1994 and 2000*. Am J Gastroenterology 2003; 98: 1494-1499.

Yaworski R.T., Wong R.K., Maydonovitch C., Battin L.S., Furnia A., Amundson De., *Analysis of 3,294 cases of upper gastrointestinal bleeding în military medical facilities*. Am J Gastroenterology 1995; 90:568-73.

CAPITOLUL XXI

PANCREATITA ACUTĂ

Dr. Camelia Chioncel

Pancreatita este definită succint ca o inflamație a pancreasului. În pancreatita acută pacientul se prezintă cu durere abdominală acută și severă, greață și vărsături. Pancreatita acută este o boală care poate avea variate manifestări clinice, de aceea, adeseori clinicianul se va baza pe datele de laborator pentru diagnosticul pozitiv.

Pancreatita acută este o inflamație acută a pancreasului, care apare ca un răspuns monomorf la variate cauze, care în final conduc la revărsarea de enzime pancreatice activate în țesutul pancreatic, în zonele vecine și în circulatia sistemică. Procesul inflamator al pancreasului poate rămâne localizat la nivelul glandei sau se extinde variabil la țesuturile peripancreatice și retroperitoneale precum și la organe situate la distanță de loja pancreatică.

Pancreatita acută diferă de cea cronică prin apariția sa la subiecți cu pancreas sănătos și prin posibilitatea evoluției spre restituție clinică și morfologică.

Epidemiologie

Incidența reală a pancreatitei acute este dificil de estimat, fiind influențată de o serie de factori extrem de variabili; ce se poate spune cu exactitate însă este faptul că se corelează cu epidemiologia alcoolismului și a litiazei biliare- factorii etiologici principali.

Etiologie

Factorii etiologici implicați în apariția pancreatitei acute pot fi clasificați în două mari grupe: factori pancreatici și factori extrapancreatici.

Cauzele pancreatice sunt reprezentate de obstrucții în sistemul ductal, care pot fi congenitale sau dobândite.

Cauze congenitale:

- absența canalului pancreatic;
- absența sau anomalii de implantare a coledocului;
- stenoza ampulei Vater;
- chist coledocian;
- coledococel;
- anomalii ale joncțiunii ductale coledoco-pancreatice;

- pancreas divisum;
- pancreas anular;
- diverticul periampular;
- duplicație duodenală.

Cauze dobândite:
- tumori pancreatice;
- tumori periampulare;
- stenoze ductale;
- ascarizi migrați în canalul Wirsung.

Cauzele extrapancreatice:
- de departe cele mai frecvent întâlnite, sunt reprezentate în principal de etiologia biliară și cea etanolică, urmate de cauze iatrogene, traumatice, metabolice, endocrine, infecțioase, boli sistemice, toxice.

Cauzele biliare:
- litiaza veziculară;
- litiaza coledociană;
- oddite stenozante;
- angiocolita septică;
- colecistoze;
- paraziti ai căii biliare principale.

Iatrogeniile sunt reprezentate de:
- medicamente (diuretice tiazidice, furosemid, azathioprina, corticosteroizi, estrogeni, 6-mercaptopurina, vitamina D, calciu, metildopa, nitrofurantoin, citostatice, tetraciclina, sulindac, acid valproic, metronidazol, difenoxilat).
- explorări diagnostice invazive: puncția pancreatică percutană, ERCP, cateterizarea papilei Vater, aortografia înaltă.
- traumatisme operatorii: chirurgia biliară, chirurgia gastrică (ulcere penetrante în pancreas, lezarea vaselor pancreatice, lezarea canalelor pancreatice principale, staza în ansa aferentă), chirurgia splenică - lezarea cozii pancreatice, chirurgia pancreatică, unele operații abdominale la distanță de pancreas.

Cauze traumatice: traumatisme abdominale cu leziuni pancreatice.

Cauze metabolice: hiperlipoproteinemie tip I, IV si V, deficit de alfa 1–antitripsină, diabet zaharat, malnutriție, hipercalcemie, uremie, hemocromatoză, alimentație parenterală cu emulsii lipidice în exces.

Cauze endocrine: hiperparatiroidism.

Cauze infecțioase: parotidita epidemică, hepatita A, rubeola, infecții cu enterovirusuri, virusuri Coxsackie, CMV, HIV, Epstein Barr, leptospiroza, febra tifoidă, șoc septic.

Boli sistemice: poliarterita nodoasă, purpura Hennoch-Schonlein, lupusul eritematos sistemic, sarcoidoza, boala Crohn.

Cauze toxice: metanol, insecticide organo-fosforice, venin de scorpion.

Cauze genetice: mutații ale tripsinogenului cationic (PRSS1), sau genei inhibitorului secreției de tripsină (SPINK1). Toate acestea erau cunoscute ca fiind implicate

în apariția pancreatitei cronice, dar ultimele studii au relevat și asocierea de pusee de pancreatită acută pe pancreas anterior indemn.

O altă entitate este pancreatita acută idiopatică, aceea la care nu poate fi identificată nici una din cauzele cunoscute ale pancreatitei acute după epuizarea tuturor investigațiilor diagnostice, dar al cărei procent s-a redus simțitor odată cu perfecționarea metodelor imagistice și endoscopice de diagnostic.

Patogeneza

În condiții fiziologice toate enzimele pancreatice - cu excepția amilazei- sunt excretate de celula acinară în formă inactivă și se vor activa în lumenul duodenal sub acțiunea enterokinazei.

În cazul pancreatitei acute momentul esențial al declanșării acesteia îl reprezintă activarea enzimatică intraglandulară - deci alterarea echilibrului homeostatic.

Fiziopatologia pancreatitei acute - independent de cauză - rămâne puțin înțeleasă; toate etiologiile par a fi convergente - prin diverse mecanisme - către o cale finală comună care va permite în final activarea prematură a enzimelor pancreatice.

Aceste mecanisme sunt sistematizate ca: mecanism canalar - ce cuprinde majoritatea cauzelor obstructive, cu o variantă distinctă reprezentată de refluxul duodeno-biliar; mecanismul vascular - de tip ischemic (orice agresiune canalară sau duodenală poate determina vasoconstricție reflexă în circulația pancreatică); mecanismul infecțios; mecanismul toxic (ex.: efectul toxic direct al alcoolului pe celula acinară).

Fenomenele fiziopatologice pot fi sistematizate in patru etape evolutive: faza de declanșare (preenzimatică), faza locoregională (autoactivarea enzimelor și răspunsul inflamator local), faza sistemică (răspuns inflamator sistemic și MSOF) și faza de restituție.

În pancreatita acută, MSOF se caracterizează prin:

- insuficiență respiratorie acută;
- insuficientă renală acută;
- coafectare miocardică;
- coafectare hepatică;
- encefalopatia pancreatică;
- ulcerele de stress;
- CID;
- dereglări hormonale și metabolice.

Morfopatologie

Clasificarea Atlanta (1992):

- pancreatita acută edematoasă interstițială;
- colecțiile lichidiene acute;
- pancreatita acută necrotică;
- pseudochistul pancreatic postacut;
- abcesul pancreatic;
- leziuni abdominale extrapancreatice.

Pancreatita acută edematoasă interstitială - este cea mai frecventă (70-80% dintre pancreatitele acute). Macroscopic- pancreasul este ușor indurat, edemațiat, iar particularitatea microscopică este edemul interstițial; ultrastructural uneori apare necroza celulară. Steatonecroza la distanță de loja pancreatică poartă numele de „pete de citosteatonecroză" și reprezintă markerul morfologic al pancreatitei acute.

Colecțiile lichidiene acute - pot fi intra sau peripancreatice, nu au perete conjunctiv sau fibros (ceea ce le diferențiază de pseudochistul acut și de abcesul pancreatic) și apar precoce; mai mult de jumatate regresează spontan.

Pancreatita acuta necrotică - asociază necroza glandulară macroscopică (leziunea definitorie) cu edem și inflamație interstițială, citosteatonecroza si hemoragia.

Pseudochistul pancreatic postacut - complică evoluția necrozei pancreatice sterile; este o colecție de suc pancreatic cel mai frecvent steril, obligatoriu comunicantă cu sistemul ductal și cu perete propriu.

Abcesul pancreatic - colecție purulentă intraabdominală circumscrisă, cu perete piogen, cu bacteriologie pozitivă pentru bacterii sau fungi; survine tardiv, la peste patru saptamâni de la debut.

Leziuni abdominale extrapancreatice - exsudatul peritoneal sero hemoragic bogat în enzime pancreatice.

Mortalitatea în pancreatita acută este de sub 1% pentru forma ușoară, dar poate atinge și 10-30% pentru cea severă, în funcție de infecția sau nu a zonelor de necroză.

Tabloul clinic

La modul general manifestările clinice - de altfel variate - ale pancreatitei acute se împart în două categorii: forma ușoară și cea severă.

Durerea - este simptomul dominant și constant (apare la peste 95% dintre subiecți), cu localizare în etajul abdominal superior, ce crește progresiv în intensitate, devenind extrem de severă, atroce, continuă, rezistentă la analgeticele și antispasticele uzuale, fără poziție antalgică. Iradierea caracteristică a durerii este posterioară, „în bară" sau „ centură", uneori chiar în lomba stangă.

Greață și vărsături: însoțesc durerea, vărsăturile sunt inițial alimentare, ulterior bilioase, sunt persistente și influențate numai de aspirația nazogastrică. De reținut că vărsătura nu ameliorează durerea.

Suprimarea tranzitului intestinal – datorită ileusului paralitic.

Examenul fizic obiectiv

Sugestiv pentru pancreatita acută este contrastul dintre tabloul clinic dramatic și modificările obiective abdominale uneori incerte.

Mărire de volum a abdomenului - datorită ileusului dinamic (datorat afectării mezenterului sau mezocolonului sau peritonitei chimice), cu atenuarea extremă a zgomotelor intestinale.

Sensibilitate la palparea abdomenului - sediu epigastric, uneori cu caracterele iritației peritoneale. De asemenea manevrele Mallet-Guy și Mayo-Robson sunt pozitive (hiperalgie la palparea hipocondrului stâng respectiv a unghiului costovertebral stâng).

Echimoze la nivelul peretelui abdominal dispuse: periombilical - semnul Cullen, sau pe flancuri: Grey-Turner - sunt datorate hemoragiei retroperitoneale disecante care difuzează subcutanat și se evidențiază tardiv, la 3-4 zile de la debutul bolii. Aceste semne sunt lipsite de valoare în diagnosticul de urgentă deoarece apar tardiv dar reprezintă un criteriu de gravitate.

Ascita pancreatică - apare prin ruptura dutului Wirsung sau fisurarea unui pseudochist în peritoneu; este un exsudat ușor tulbure, cu conținut de amilaze mai mare decât în ser. Uneori se pot observa globule de grăsime sau sânge cu semnificație gravă.

Șocul - apare la cca 40% dintre bolnavi și traduce forme severe, la geneza lui participă în primul rând hipovolemia secundară pierderii de lichide prin colecțiile peripancreatice precum și datorită stocării lichidelor în lumenul intestinal paretic, pierderilor prin vărsături și transpirație.

Icterul - este de tip obstructiv- datorită compresiei coledocului intrapancreatic prin edemul cefalopancreatic, sau chiar datorită prezenței unui calcul obstructiv (în cazul etiologiei biliare).

Nodulii cutanați eritematoși (paniculita lobulară asociată cu boli pancreatice) la 1% dintre bolnavi sunt datorați necrozei grăsimii subcutanate, apar pe extremitați, mai rar pe trunchi, fese, scalp.

Manifestări pleuro-pulmonare - la 15-20% din bolnavi, se exprimă prin limitarea excursiilor diafragmatice, sughiț - prin iritarea nervului frenic, pleurezie pancreatică - mai frecventă pe stânga (are un conținut crescut de amilaze de câteva ori peste valoarea sangvină).

Alte manifestări clinice în pancreatita acută: anxietate, transpirații profuze, uneori febră moderată, hipotensiune arterială. Hipotermia apare la bolnavii extrem de gravi.

Explorări diagnostice

Sunt de două categorii: investigații biochimice și explorări imagistice.

Investigațiile biochimice:

Dozarea amilazelor serice și urinare, evaluată în dinamică

- hiperamilazemia totală de 3-4 ori valoarea normală se consideră semnificativă pentru diagnostic;
- amilazemia crește rapid, în primele 12 ore de la debut și persistă 3-5 zile, după care valorile se normalizează. Persistența hiperamilazemiei peste 10 zile sugerează o complicație (infecția necrozei, pseudochist, abces);
- amilazemia poate crește însă și în alte situații, precum: abdomen acut (ulcer perforat, colecistita acuta, ocluzie intestinală, infarct enteromezenteric, sarcina ectopică ruptă, anevrism disecant de aorta), diminuarea eliminării renale în caz de insuficiența renală acută, hipersecreție de amilază salivară, sindroame paraneoplazice, cancerul pancreatic.

Amilazuria crește în paralel cu amilazemia și are aceleași limite de specificitate și sensibilitate.

Dozarea lipazei serice

Hiperlipazemia apare mai tardiv, nu are surse extrapancreatice și poate persista pâna la 14 zile.

Dozări enzimatice (amilaza și lipaza) *în exsudatul peritoneal și pleural* sunt considerate mai specifice decât valorile serice crescute ale acestora.

Dozarea fosfolipazei A2 serice (radioimunologic) - este o metodă mai sensibilă și mai persistentă decâat determinarea amilazei și lipazei, dar necesită o tehnică laborioasă, dificilă și costisitoare.

Dozarea tripsinei serice - este un indicator foarte sensibil, corelat cu severitatea bolii, cu o sensibilitate de 85% în diagnosticul necrozei.

Creșterea elastazei -1 (dozare radioimunologică) - sensibilitate înaltă și o bună specificitate.

Hematologia

- leucocitoză moderată, ocazional reactii leucemoide;
- Hemoglobina și hematocritul - creșteri precoce datorate hemoconcentrației inițiale;
- coagulograma - pentru depistarea precoce a semnelor de CID;
- PCR - pentru urmărirea evoluției fenomenelor inflamatorii.

Explorarea funcției hepatice - mai ales în formele severe apare citoliza asociată cu colestaza (în cazul pancreatitei acute biliare).

Explorări metabolice

- hiperglicemie;
- calcemia - inițial este normală, ulterior scade usor (dacă persistă valori scăzute semnifică necroze extinse pancreatice, cu prognostic sever);
- gazometria sangvină- pentru diagnosticul precoce al insuficienței respiratorii;
- ionograma sangvină și EAB;
- creșterea ureei serice.

Explorări imagistice

Radiografia abdominală simplă: - ileus duodenal - „ansa santinelă” la 10-55% din cazuri.

- absența gazelor în colonul stâng - „colonul amputat”;
- estomparea conturului mușchiului psoas sau hallou perirenal- consecința hemoragiei in spațiul retrpoperitoneal.

Radiografia toracică - revărsat lichidian pleural stâng cu atelectazie.

Echografia abdominală - semnul caracteristic și precoce este creșterea dimensiunilor pancreasului, difuz, cu hipoechogenitate, datorită edemului glandei. Alte modificări echografice: dilatare de duct Wirsung, aspect neomogen hiper/hipoechogenitate prin alternanța focarelor hemoragice cu cele de edem și infiltrat inflamator. Avantajele echografiei abdominale în diagnosticul pancreatitei acute sunt: accesibilitatea de urgentă, metodă facilă, repetabilă, noninvazivă, cost eficientă.

Tomografia computerizată - cu sau fără contrast reprezintă „gold standard” pentru diagnosticul și stadializarea pancreatitei acute. Modificările sunt complementare celor echografice, dar au avantajul unei rezoluții mai bune. Examinarea CT nu este indicată la toți pacienții cu pancreatită acută dar se va efectua la cei aflați la primul atac, cu simptome moderate sau severe, cu complicații sistemice, la cei care au suspiciuunea existenței unei complicații (ex. pseudochistul) sau dacă diagnosticul este neclar.

Gradele de severitate tomografică a pancreatitei acute au fost sistematizate de mai multe clasificări, cea mai originală fiind însă clasificarea Balthazar - cu 5 clase de severitate - de la A la E.

Clasificarea tomografică Balthazar

A - pancreas normal
B - pancreas mărit, hipodens, Wirsung dilatat, colecție lichidiană intraglandulară
C - B + infiltrarea grăsimii peripancreatice
D - C + colecție lichidiană unică la distanță
E - B + > 2 colecții la distanță / bule de gaz pancreatice sau extrapancreatice

A și B - evoluție favorabilă
C, D, E - risc de evoluție spre abces

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) - efectuată cu Gadolinium contrast - se utilizează pentru gradarea severității pancreatitei acute la pacienții care au contraindicație pentru contrastul utilizat la examenul CT (IRA sau sensibilitate cunoscută la iod); permite diferentierea colecțiilor lichidiene de cele cu conținut necrotic, decelează complicațiile vasculare ale pancreatitei acute - tromboza venei splenice și pseudoanevrismele.

Are avantajul lipsei de iradiere fața de examinarea CT.

ColangioRM - oferă informații comparabile cu ERCP, dar nu este invazivă; informațiile sunt însă statice și nu poate fi aplicată la bolnavii critici, care necesită suport ventilator.

ERCP - indicată în pancreatitele biliare pentru diagnosticul etiologic și tratamentul obstrucției biliare, de obicei la pacienții aflați la cel puțin al doilea atac de pancreatită.

Echoendoscopia (EUS) - oferă informații similare cu ERCP și colangioRM, este mai ieftină și poate permite eventual și puncția aspirativă cu ac fin (FNA), în scop diagnostic.

Forme clinice

Dupa clasificarea Atlanta 1992 - pancreatitele acute se grupează în două forme clinice: ușoară și severă. Forma ușoară este aceea cu disfuncții minime de organ, cu remisiune clinică și biologică și evoluție favorabilă, în timp ce formele severe se caracterizează prin evoluție gravă și progresivă spre MSOF.

Criteriile clinice de severitate sunt:

- sensibilitate abdominală marcată și extinsă;
- semn Blumberg pozitiv;
- distensie abdominală difuză;
- reducerea/absența zgomotelor intestinale;

- decelarea unei mase inflamatorii +/– exsudat peritoneal;
- semne Grey-Turner sau Cullen;
- hipotensiune arterială;
- semne de insuficiență respiratorie;
- confuzie;
- HDS.

Datorită dificultății diagnosticului clinic de severitate au fost introduse în practică diverse scoruri prognostice, cele mai utilizate fiind Ranson și APACHE II. Ele se bazează pe combinarea unor variabile clinice și biochimice considerate factori de severitate prognostică.

Ranson	**APACHE II**
La internare	**La internare și în evoluție**
1. Vârsta > 55 ani	1. Vârsta
2. Leucocitoza > 16 000/mmc	2. Puls
3. Glicemie > 200mg/dl la nondiabetici	3. TA sistolică (mmHg)
4. LDH > 1,5 x N	4. Temperatura centrală – rectală (oC)
5. AST > 6 x N	5. Ritm respirator spontan sau VM
După 48 ore	
6. Scăderea HT > 10%	6. Debit urinar (l/24h)
7. Creșterea ureei serice > 1,8 mmol/l	7. Uree serică (mmol/l)
8. Calcemia < 8 mg/dl	8. HT (%)
9. PaO2 < 60mmHg	9. Leucocite (/mmc)
10. Scăderea HCO3 > 4mEq/l	10. Glicemie (mmol/l)
11. Sechestrare lichidiană > 6l	11. Potasemie (mEq/l)
	12. Natremie (mEq/l)
	13. HCO3 seric (mEq/l)
	14. Scorul Glasgow al comei

(Modificat după Johnson CD și De Sanctis JT)

Ranson
< 3 = pancreatita acută benignă
3-5 = pancreatita acută severă cu risc de complicații
> 5 = pancreatita acută gravă
> 7 = mortalitate 100%
APACHE II
- parametrii sunt evaluați timp de 24 ore comparativ cu starea anterioară de sănătate.
- peste 8 - pancreatită acută predictiv severă.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Se bazează pe prezența durerii cu caracterele de durere pancreatică apărută în contextul unei mese copioase și a consumului de alcool, vărsăturilor bilioase cu greață, coroborate cu date de laborator: (leucocitoză, valori crescute ale amilazei, lipazei, hipocalcemie, eventual hipertrigliceridemie) și confirmate de explorările imagistice. Pe parcursul acestor etape se precizează și diagnosticul etiologic.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Se face cu:

- abdomenul acut chirurgical (situație de urgență ce necesită intervenție chirurgicală imediată);
    - ulcerul perforat - ex. radiologic evidențiază pneumoperitoneu
        - clinic - semne de iritație peritoneală
    - ulcerul gastric sau duodenal penetrant în pancreas
- durerea ulceroasă cunoscută până atunci devine refractară
    - iradiere posterioară T11-L2 a durerii
    - EDS evidențiază ulcerul
        - sarcina ectopică ruptă cu hemoperitoneu (test sarcină +)
        - gastrita acută alcoolică
            - durerea nu iradiază posterior
            - vărsătura calmează durerea
- colecistita acută - poate crește și amilaza serică, poate apare și ileus
    - durerea iradiază în hipocondrul drept și spre scapulă
    - criterii echografice clare de colecistita acută
- ocluzia intestinală - vărsături fecaloide care calmează uneori durerea
    - poate crește amilaza - pe seama izoamilazei S
- ischemia mezenterică
    - de regulă la pacienți cu coafectare vasculară
- ex radiologic - „amprente digitale” la nivelul peretelui intestinal
- gaz în peretele intestinal sau v. portă - tardiv
    - apendicita acută - cu debut atipic, dar în interval de ore durerea migrează către fosa iliacă dreptă.
    - colica renală - uneori e însoțită de ileus
    - asociază semne urinare
    - radiografia, echografia și ex, urină precizează diagnosticul.
    - infarctul miocardic acut - modificări EKG, creșteri TGO, troponina +
    - amilaza are valori normale în IMA
    - anevrismul disecant de aortă - poate crește amilaza serică, dar prin izoS.

COMPLICAȚII

Complicațiile precoce:

- disfuncții severe de organe și sisteme, ce intră în componența MSOF - șoc circulator;
- insuficiența respiratorie acută;
- insuficiența renală;
- HDS;
- encefalopatia pancreatică;
- CID.

Complicații tardive, de fază secundară:

- Necroza pancreatică și sechestrul pancreatic;
- Necroza infectată - prin contaminarea sechestrelor, apare la 30-70 % din pancreatitele acute necrotice. Flora identificată mai frecvent: gram negativi, Enterococ, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, stafilococi sau chiar fungi (sub25% din cazuri), precum și asocieri microbiene.
- Pseudochistul pancreatic postacut- complică evoluția necrozei sterile, are o prevalență de 3-5% in pancreatitele biliare și de 5-30% la cele alcoolice. Cauza apariției pseudochistului este efracția ductelor pancreatice datorită necrozei glandulare cu efuziunea sucului pancreatic periglandular, mai ales în bursa omentală.
- Abcesul pancreatic - se formează după a doua săptămână de evoluție, sau chiar mai târziu. Probabil acesta reprezintă una din căile de evoluție a necrozei infectate neoperate. În pofida aparentei localizări, germenii cauzatori și toxinele lor ajung în circulația sistemică și pot duce rapid către șoc toxico-septic și MSOF.
- Fistulele pancreatice - comunicări anormale între sistemul ductal pancreatic și organele învecinate, cavitatea peritoneală sau externe, la tegument. Cele externe sunt aproape constant iatrogene, după un drenaj extern, necrozectomie etc.
- Hemoragiile pancreatice - datorate leziunilor vasculare prin procesul de necroză sau iatrogene.
- Tromboza de vase mari - amorsată de leziunile vasculare din vecinătatea necrozei, sau acțiunea directă enzimatică asupra structurilor vasculare.
- Necroza de căi biliare - în cazul pancreatitelor necrotice extinse retrocefalic sau la pediculul hepatic.

PROGNOSTIC

Evoluția naturală și prognosticul depind de: forma clinică, vârsta, boli preexistente, extinderea necrozei pancreatice și complicațiile sale, mai ales infecția, precocitatea diagnosticului și corectitudinea tratamentuului aplicat.

În cazul pancreatitei acute severe, riscul de dezvoltare a necrozei, insuficienței de organ și complicațiilor septice cu decesul pacientului este de 25%.

Tratamentul pancreatitei acute trebuie să vizeze patru ținte:

- susținerea de tip intensiv a organismului;
- să minimalizeze sau reducă necroza locală și răspunsul inflamator sistemic;
- recunoașterea și tratamentul complicațiilor;
- prevenirea eventualelor atacuri viitoare.

Pancreatita acută blândă

- repaus enteral;
- administrare de fluide i.v. 3-4 l/ zi cu monitorizarea constantelor vitale și a debitului urinar;

- analgetice: tratament în trepte, inițial non-opioide, ulterior tramadol, apoi morfină la nevoie;
- sonda nasogastrică - este excepțional necesară, chiar și la pacienții care prezintă vărsături la debutul bolii;
- odată cu dispariția durerii, reluarea tranzitului și scăderea markerilor de inflamație se recomandă reluarea alimentației orale, progresiv (de regulă la 2-4 zile de la debutul simptomatologiei);
- dacă etiologia este biliară se recomandă colecistectomie în cursul aceleiași internări, atunci când nu mai sunt semne de pancreatită acută, adică la 1-2 săptămâni de la debut.

Pancreatita acută severă

1. Monitorizarea intensivă, agresivă și susținută a funcției hepatice, cardio-pulmonare, renale.
2. Suport nutrițional adecvat.
3. Tratament precoce al etiologiei biliare.
4. Prevenirea complicațiilor septice.

Pancreatita acută se caracterizează printr-o fereastră terapeutică îngustă (intervenția în primele 72 ore de la instalarea simptomelor se corelează cu un efect pozitiv și o scădere a mortalității).

1. Monitorizarea TA, AV, diureza, PVC, temperatura, pO2
- analgetice;
- administrare de fluide cu monitorizarea PVC: 6-10 l/24 ore soluții electrolitice și macromoleculare;
- pO2 > 95% +/– ventilație mecanică în caz de insuficiență respiratorie;
- catecolamine: dopamină 2-3 micrograme/kg/min sau dobutamină;
- suport nutrițional precoce;
- tratament precoce al complicațiilor sistemice.

2. Suport nutrițional; în pancreatita acută severă se instalează o importantă denutriție:
- este necesar pentru o balanță azotată pozitivă;
- în caz de ileus paralitic se recomandă nutriție parenterală, care va fi inițiată precoce - 72 ore;
- superioară nutriției parenterale este cea enterală- impiedică atrofia vilozitară precoce.

3. Tratamentul precoce al etiologiei biliare:
- sfincterotomia endoscopică precoce se asociază cu o incidența scăzută a complicațiilor și reducerea mortalității comparativ cu tratamentuul standard;
- sfincterotomia trebuie efectuată în intervalul ferestrei terapeutice - primele72 ore;
- indicație particulară o reprezintă pancreatita acută severă asociată cu icter obstructiv și sepsis biliar (colangita).

4. Prevenirea complicațiilor septice:
- cea mai severă este infectarea necrozei pancreatice;
- sursa majoră de germeni o reprezintă translocația bacteriană din intestin;
- flora este reprezentată de gram negativi și anaerobi;
- contaminarea se face în primele 3-4 zile de la debut, iar infecția este evidentă clinic în săptămânile 1-3, deci cheia succesului o reprezintă tratamentul precoce, în primele 72 ore;
- focarele septice potențiale se tratează precoce și eficient;
- eficiența antibioterapiei depinde de prezența / nu a necrozei, de administrarea de antibiotice cu spectru larg (cel mai indicat Imipenem 500 mgx4/zi i.v., minim 14 zile, sau cât persista MSOF;
- administrarea profilactică de Fluconazol la cei cu antibioterapie peste 2 săptămâni;
- dacă sunt semne de sepsis este necesară aspirația percutană cu ac fin, ghidată CT pentru evidențierea germenilor urmată eventual de necrozectomie chirurgicală.

Tratamentul necrozei și inflamației

1. Punerea în repaus a pancreasului - aspirație nasogastrică - discutabilă;
   - antagoniști de H2 receptori;
   - atropina;
   - somatostatin și analogul său octreotid;
   - glucagon și chiar fluorouracil.

Metaanalizele făcute arată că nici una din acestea nu par a avea vreun beneficiu, cu excepția doar a somatostatinei.

2. Anularea sau inhibarea efectului proteazelor - prin lavaj peritoneal larg sau administrare de antiproteaze - dar fără un bneficiu evident.
3. Terapia anticitokinică - platelet-activating-factor (PAF) se consideră citokina proinflamatorie majoră și s-a căutat inhibarea acestuia, cu antagoniști-PAF (lexipafant) - însă fără un beneficiu evident și cu un raport cost/eficiență supraunitar.
4. Extragerea calculilor eventual prezenți în CBP singura manevră care reduce evident inflamația la nivel pancreatic.

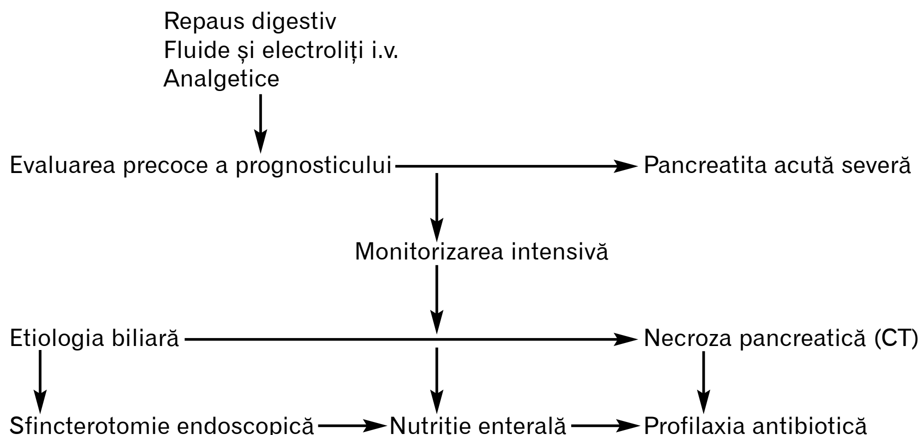
TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

Se adresează fiecărei complicații în parte și este necesar să fie instituit cât mai precoce.

Ascita pancreatică:
- paracenteză evacuatorie;
- administrare de octreotid;
- dacă nu cedează după 3 săptămâni de tratament - pancreatografie retrogradă și intervenție chirurgicală pentru sutură.

Pseudochistul și flegmonul pancreatic:
- puncționare cu aspirație și drenaj;
- pseudochistele care cresc rapid în dimensiuni și generează durere abdominală ca și cele complicate se aspiră și dacă nu retrocedează au indicație chirurgicală.

ALGORITM DE MANAGEMENT AL PANCREATITEI ACUTE SEVERE



Prevenirea următoarelor pusee de pancreatită acută necesită eliminarea în primul rând a cauzelor. La pacienții cu etiologie alcoolică, întreruperea consumului abuziv de alcool scade frecvența recăderilor, deși suferința pancreatică poate din păcate evolua asimptomatic, către o pancreatită cronică.

La cei cu pancreatită biliară- colecistectomia elimină- teoretic- recurențele.

Controlul agresiv al nivelului lipidelor serice poate preveni puseele de pancreatită acută la cei cu dislipidemie.

Recuperarea funcțională a pancreasului nu este completă în toate pancreatitele acute severe, fiind posibilă apariția unor sechele morfologice și funcționale care să afecteze reîncadrarea socioprofesională a pacienților.

Bibliografie selectivă

Beger H.G., Rau B.I., Mayer J., Pralle U., *Natural course of acute pancreatitis*. World J Surg. 1997.

Bradley E.L. III. *A clinicaly based clasification system for acute pancreatitis*. Arch Surg. 1993.

De Sanctis JT,Lee MJ,Gazelle GS et al.Prognostic indicators in acute pancreatitis: CT vs APACHEII.Clin Radiol 1997.

Dominguuez Munoz, *Clinical Pancreatology* 2005.

Farkas G., *Surgical treatment of infected pancreatic necrosis*. In 10.

Funariu G., *Actualități în pancreatita acută*. În: Dragomirescu C., Popescu I. Actualități în chirurgie. București: Ed. Celsius 1998.

Grigorescu M., *Pancreatita acută*. În: Tratat de gastroenterologe clinică. București, Ed. Tehnică 1997.

Johnson C.D., Toh S., *Prediction of severity in acute pancreatitis*. In Johnson CD and Imrie CW. Pancreatic disease. London: Springer Verlag Ltd. 1999.

Journal of the American Board of Family Practice. Kristen Okerberg, Makau Lee, University of San Antonio, Texas.

Perret B., Chikhni N., Legmann P. et al., *Valeur prognostique de la tomodensimetrie dans les pancreatites aigues*. J radiol. 1993.

Peter Draganov, Chris E. Forsmark – University of Florida College of Medicine; *Gastroenterology - Diseases of the pancreas*, New York, 2000.

Vay Liang W. Go, Gardner J.D., Brooks F.P., Lebenthal E., Di Magno E.P., Scheele G.A., *The exocrine pancreas. Biology, Pathology and diseases*. New York: Raven Press Book Ltd. 1986.

CAPITOLUL XXII

PANCREATITA CRONICĂ

Dr. Ruxandra Opriță

Pancreatita cronică reprezintă unul din subiectele cele mai dezbătute în gastroenterologie.

Pancreatita cronică este o boală caracterizată prin procesul ireversibil de distrugere al pancreasului, diferențiindu-se astfel de pancreatita acută, în care modificările sunt reversibile.

Indiferent de etiologie, tabloul clinic al pancreatitei cronice este caracterizat printr-un stadiu inițial cu episoade de pancreatită acută, urmat de un stadiu tardiv cu calcificări pancreatice, insuficiență pancreatică și diabet zaharat.

Patogeneza este neclară, ea fiind considerată o boală autodigestivă secundară activării premature a tripsinogenului în pancreas.

Boala se definește cel mai bine prin modificările histologice ce includ inflamația cronică, fibroza și distrucția progresivă a țesutului exocrin și endocrin.

Clinic, durerea abdominală este simptomul cel mai comun.

Insuficiența exocrină, steatoreea, insuficiența endocrină și diabetul zaharat apar în fazele avansate de boală.

Clasificarea pancreatitei cronice a necesitat un consens internațional.

Astfel, clasificarea Marseille – Rome din 1988 folosește criteriul morfologic. Sunt trei forme de pancreatită cronică:

1. cu calculi în ductele pancreatice – alcoolică - cronică calcifiantă;
2. cu stenoză a canalului pancreatic și dilatare prestenotică - cronică obstructivă;
3. cronică inflamatorie.

Din păcate această clasificare nu include toate formele de boală.

Cea mai folosită este clasificarea etiologică.

Etiologic se descriu urmatoarele forme de pancreatită cronică:

- 70% pancreatita alcoolică;
- 10% alte cauze: obstrucție cronică prin tumori, traumatisme, pseudochiste, inflamație și fibroză, pancreas divisum, post traumatism - accident de mașină, înjunghiere, hiperlipidemia, pancreatita tropicală, mucoviscidoza;
- 20% cazuri - idiopatică.

Cea mai folosită clasificare este cea morfologică - în funcție de stadiul bolii.

Boala avansată, așa zisă a ductelor mari, are modificări importante de structură și e ușor de diagnosticat - ca în cazul pancreatitei cronice alcoolice. În stadiile inițiale de boală - ca în cazul pancreatitei idiopatice - diagnosticul este mai greu de stabilit.

Pancreatita cronică este, în majoritatea cazurilor, o boală lent progresivă. În decursul anilor, pancreasul este lezat din ce în ce mai mult. Cu cât boala avansează, cu atât se vizualizează mai ușor leziunile paremchimatoase și ale ductului pancreatic, prin metode imagistice: ecografia transabdominală, CT, RMN, ecoendoscopia, ERCP. Ductul pancreatic dilatat și neregulat, calcificările pancreatice difuze și atrofia pancreatică sunt câteva din modificările structurale ce apar în pancreatita cronică avansată. În fazele incipiente ale bolii acuratețea acestor metode este mai scăzută.

În mod asemănător, cu cât pancreatita progresează, cu atât apar și disfuncțiile pancreatice. Aceste modificări functionale includ insuficiența exocrină - steatoreea și insuficiența endocrină - diabetul zaharat.

Ritmul de apariție a modificărilor structurale sau funcționale este variabil și depinde de etiologia pancreatitei cronice.

Într-un studiu larg populațional, pacienții cu pancreatită cronică alcoolică dezvoltă insuficiență exocrină, endocrină și calcificări difuze pancreatice la 13,1/19,8/8,7 ani. În cazul pancreatitei cronice idiopatice, timpul de apariție a fost diferit, 26,3/27,5 si 24,9 ani.

Etiologie

Pancreatita cronică este de două tipuri: obstructivă și calcifiantă (cel mai frecvent **etanolică**).

Cea obstructivă apare datorită obstrucției canalelor pancreatice prin stenoze cicatriciale, tumori, pseudochiste pancreatice, oddite stenozante. Dilatarea în amonte a canalelor pancreatice duce la atrofie parenchimatoasă difuză sau omogenă. Nu apar calcificări.

Tipul calcifiant prezintă leziuni mult mai heterogene, cu caracter lobular la origine ce se datorează precipitatelor din proteine secretate intracanalar și carbonat de calciu. Apare scleroză pancreatică mutilantă cu rezidii de pseudochiste, pancreas atrofiat, fistule datorită dezechilibrului între sinteaza proteică și insuficiența secreției proteice.

Alcoolul dă simptome după 15 ani de consum la bărbați și 10 ani de consum la femei în cantități de 80-100-120 grame/zi (contează cantitatea). Mai frecvent sunt afectați bărbații peste 40 de ani. Regimurile bogate în proteine și grăsimi agravează boala.

Alte etiologii:

1. pancreatita cronică tropică prezintă aceleași leziuni și se caracterizează prin:
    - debut la vârste sub 20 de ani, cu diabet zaharat;
    - frecvent la sexul masculin, la pacienți ce prezintă și cianoza extremităților;
    - deficiențe în creșterea staturo-ponderală;
    - caracterele sexuale apar târziu și prost;
    - diete bogate în hidrați de carbon și o plantă numită manioc.

2. pancreatita cronică ereditară (1% din cazuri) prezintă:
- transmitre autosomal-dominantă cu penetrare variabilă;
- debut sub 20 de ani.

Criterii de diagnostic:
- excluderea etiologiei alcoolice;
- prezența afecțiuniii la cel puțin doi membri ai familiei;
- debut sub vârsta de 20 de ani;
- mutație în „gena tripsinogen cationic” (R11-17H);

3. pancreatita cronică din:
- hipertiroidism (sub 1%);
- mucoviscidoză în care lipsește proteina transportoare a ionilor de clor;
- boli autoimune cu eozinofilie;
- boli inflamatorii cronice nespecifice;
- după radioterapie;
- idiopatice (5%).

Diagnosticul pozitiv

Clinica

Este caracteristică durerea abdominală datorată hiperpresiunii intracanalare în amonte de obstacol cu următoarele caractere:

- sediu supraombilical medial către stânga sau epigastric cu iradiere în hipocondrul stâng, rar dorsal;
- iradiere în 65% din cazuri este transfixiantă, frecvent în stânga sau în centură;
- intensitate foarte mare; apare postprandial (restricții alimentare) și impune tratament cu opioide;
- poziție antalgică în anteflexie și compresie epigastrică cu pumnii;
- orar postprandial precoce declanșată de mâncare și alcool;
- necalmată de antiacide dar atenuată de aspirină;
- pusee zilnice sau continuă.

Mai apar scăderea în greutate datorită restricției alimentare, anorexiei și maldigestiei și diaree cu steatoree datorită insuficienței pancreatice exocrine severe, tardiv în evoluția bolii.

La examenul fizic „mai nimic” în afara scăderii ponderale. Se caută existența de mase palpabile supraombilicale (pseudochisturi). Se pot găsi: icter, leziuni de grataj datorate colestazei, semnele etilismului cronic.

Examene complementare

Există o mare varietate de teste disponibile pentru diagnosticarea pancreatitei cronice, ceea ce demonstrează că nici unul dintre acestea nu este suficient pentru a stabili diagnosticul corect.

Nu există un gold standard pentru diagnosticul pancreatitei cronice.

1. Radiografia abdominală pe gol se face centrat pe L1-L2 în patru incidențe (frontal, posterior, oblic anterior stâng și drept).

Evidențiază calcificările pancreatice (patognomonice pentru alcolism) diseminante intrapancreatic, cu o sensibiliate de 30% și o specificitate de 100%. Apar în proporție de 55% la 5 ani de boală, 75% la 10 ani și 85% la 15 ani de boală. Inițial sunt rare. Prezența unora mai dense la periferie (ce pot fi de proveniență aortică sau renală) impune diagnosticul diferențial.

2. Ecografia atestă imaginea de pancreas hiperecogen, dilatații de Wirsung și coledoc, confirmă prezența pseudochistelor și tromboza de venă portă sau splenică. În 20% din cazuri imaginile sunt neconcludente datorită gazelor, obezității sau ileusului. Sensibilitatea este de 50-70% și specificitatea de 80-90%.

3. CT cu substanță de contrast evidențiază:

- modificări de talie și structură pancreatică;
- calcificări;
- dilatarea Wirsungului și aspectul dilatațiilor (global sau moniliform);
- noduli pancreatici și pseudochiste;
- răsunetul pe organele vecine (dilatarea coldocului);
- hipertensiune portală segmentară datorată nodulilor mari pancreatici sau psedochistelor ce comprimă vena portă sau splenică;
- tromboza de venă splenică.

Are o sensibilitate de 75-90% și o specificitate de 85%.

4. Colangiopancreatografia retrogradă este invazivă și arată conturul neregulat al canalelor pancreatice, stenoze și răsunetul pe calea biliară (stenoză de coledoc cu dilatare în amonte). Are o sensibilitate de 75-95% și o specificitate de 90%.

5. RMN (colangioRMN) este o explorare neinvazivă a parenchimului și canalelor pancreatice care permite diagnosticul diferențial între pancreatita cronică și cancerul pancreatic. Nu vizualizează calculii și se recomandă pentru bolnavii ce nu pot face colangiopancreatografie endoscopică.

6. Ecoendoscopia detectează toate anomaliile morfologice ale pancreasului cu o sensibilitate și specificitate de 95%. Permite puncția ghidată în nodulul pancreatic și diferențierea pancreatitei cronice de cancerul pancearic

7. EDS are rol în excluderea ulcerului gastric sau duodenal și detectează varicele eso-gastrice datorate hipertensiunii portale segmentare prin compresii pancreatice pe tariectul portal.

8. Arteriografia

Examene de laborator

Ele nu sunt utile în general pentru diagnosticul pancreatitei cronice.

Leucocitele sunt normale exceptând cazul unui pseudochist infectat.

Bilirubina și fosfataza alcalină pot fi modificate dacă există compresie la nivelul ductelor pancreatice datorată unui pseudochist sau fibrozei.

Amilaza sau lipaza pot fi crescute în timpul puseelor de acutizare la începutul bolii; în stadiile avansate de boală, atrofia paremchimului pancreatic duce la enzime în limite normale.

Calciul seric și nivelul trigliceridelor pot fi crescute.

Albumina și calciul seric scăzute, anemia cu macrocitoză sunt tipice pentru pancreatita alcoolică.

Hiperglicemia apare în stadiile avansate de boală și se încadrează în testele non-invazive.

Fosfataza alcalină și GGT fară anomalii hepatice - demonstrează existența unui obstacol.

Testele de insuficiență pancreatică au fost în mare parte înlocuite cu imagistica. Se determină elastaza fecală (mai specifică decât chimotripsina) ce scade în stadiile tardive (cu diaree și steatoree).

Pancreatita autoimună - reprezintă 10% din pancreatitele cronice.

Au fost descrise puține cazuri iar tabloul biologic este particular. Ea se caracterizează prin hipergamaglobulinemie, eozinofilie, prezența anticorpilor antinucleari, anticorpi antilactoferină și antianhidrază carbonică.

Teste funcționale

Înțelegerea funcției pancreatice este necesară pentru înțelegerea diverselor teste funcționale pancreatice. Secrețiile pancreatice, aproximativ 1 litru/zi, sunt alcătuite din apă, bicarbonat și enzime digestive. Enzimele digestive sunt secretate în forma inactivă de celulele acinare pancreatice.Celulele ductale pancreatice secretă bicarbonat. O dată ce sucul pancreatic ajunge în duoden, tripsinogenul este activat la tripsină de enterokinaza de la nivelul marginii în perie a intestinului subțire. Tripsina activează celelalte proteaze. Stimularea vagală inițiază secreția pancreatică în faza cefalică a digestiei. Secreția enzimelor pancreatice prandială și postprandială este mediată de colecistokinina. Secreția de bicarbonat este controlată de secretină.

Testele directe se referă la colectarea de secreții pancreatice sau măsurarea nivelului seric a unei enzime. Sunt scumpe și dificil de realizat, greu tolerate de pacient.

Conceptul testării directe a funcției pancreatice folosind secretina a fost imaginat de Lagerloef în urmă cu 60 de ani. Conceptul este reprezentat de stimularea secreției pancreatice de un prânz test sau o substanță secretagogă. Au fost imaginate multe teste directe, dintre acestea numai unul se mai folosește în clinicile de referință de gastroenterologie. Testele directe sunt sensibile în pancreatita avansată; se pare că este necesar ca 30-50% din pancreas să fie distrus pentru ca ele să fie pozitive.

Dată fiind complexitatea testelor invazive directe pancreatice, s-au depus eforturi pentru crearea unor teste mai simple. Au fost publicate mai mult de 100 de studii în ultimele decade, ce descriau o mare varietate de teste indirecte. Principiul de bază al

testelor indirecte este măsurarea efectului enzimelor pancreatice asupra conținutului intestinal.

Acestea includ măsurarea produșilor nedigerați în fecale - steatoreea, sau a produșilor de digestie pancreatică în sânge sau urină. Ele sunt utile numai în fazele tardive de afectare pancreatică.

Teste funcționale pancreatice:

Directe:

- Invazive:
  - Test la secretină – colecistochinină;
  - Test Lundh.
- Non invazive:
  - Tripsina serică;
  - Chimotripsina fecală;
  - Elastaza fecală 1.

Indirecte:

- Test la bentiromide;
- Test flourescein dilaurat;
- Măsurarea grăsimilor fecale;
- Test respirator la trigliceride.

Pentru evaluarea funcției exocrine pancreatice există o serie de **teste directe** - ce se pot realiza numai în centre specializate de gastroenterologie deoarece sunt costisitoare, scumpe și invazive.

Cel mai folosit test direct de cuantificare a funcției exocrine pancreatice este testul la **secretina – pancreozimină**.

Acesta constă în introducerea unui tub Dreiling cu dublu lumen, unul în duodenul distal și celălalt în stomac.

Se admistrează secretina sau/și colecistokinina cu un prânz test, se aspiră conținutul intestinal și se măsoară concentrația de bicarbonat și volumul enzimelor pancreatice (tripsina/lipaza).

Testul se efectuează după un post de 12 ore. Pacientul este în poziție șezând. Se practică anestezie locală cu xilină. În esofag este introdus un tub cu dublu lumen – și cu fir ghid. Sub ghidaj fluoroscopic tubul este avansat în stomac - porțiunea proximală și cea distală în duodenul 2-3. Se extrage firul ghid, după care se fixează partea externă a tubului de fața pacientului pentru a evita migrarea lui. Se va conecta la un aspirator ce practică aspirație continua de 3-5 mmHG. După colectarea 15 minute a secreției bazale, se practică administrarea intravenoasă de secretină porcină - 1CU/kg; infuzia lentă inițial - 1 minut, apoi înca 1 minut. Se aspiră secreția duodenală timp de o oră. În eșantioanele obținute se masoară volumul, ph-ul, concentrația de bicarbonat.

Este o metodă limitată tehnic de plasarea tubului, aspirația adecvată a fluidului duodenal, contaminarea fluidului cu bilă și suc gastric și nu în ultimul rând de disconfortul pacientului.

Cele 2 mari probleme tehnice în măsurarea volumului de suc pancreatic, bicarbonat și conținut enzimatic sunt prevenirea contaminării sucului gastric și a pierderii conținutului duodenal în jejun sau prin refluare în stomac.

Testul este pozitiv dacă a fost distrus 30-50% din pancreas.

Au fost obținute rezultate fals pozitive la pacienți cu diabet, gastrectomie Billroth 2, boală celiacă, ciroză sau la pacienții după un episod de pancreatită acută.

El este pozitiv la pacienții cu afectare pancreatică medie-severă.

Senzitivitatea testului este de 67% și specificitate de 90%.

Testul Lundh - măsoară tripsina dupa un prânz test ce conține 300 ml de lapte, grăsimi vegetale și dextroză.

Este dificil tehnic și implică intubare duodenală și o anatomie normală.

Are specificitate de 66-99%, este inferior testului de stimulare CCK - secretina; de aceea nu se mai folosește.

Testele indirecte de evaluare a funcției pancreatice exocrine sunt mai ușor de realizat, ele măsoară enzimele pancreatice în ser, sau concentrația în fecale a enzimelor.

Testul la bentiromide - este unul din testele indirecte cele mai folosite. El presupune prezența de chimotripsină în lumenul duodenal suficientă pentru digerarea peptidului legat de bentiromide (N- benzoyl-L tyrozyl-p-aminobenzoic acid) este eliminat acidul paraminobenzoic care este absorbit de mucoasa intestinală și excretat în urină. Se colectează urina timp de 6 ore. Testul este pozitiv dacă în urină se excretă mai puțin de 85 grame de acid para-aminobenzoicin 6 ore (50% din 500 g de bentiromid).

Rezecțiile gastrice, bolile ce afectează intestinul subțire, bolile hepatice, insuficiența renală, folosirea anumitor medicamente - acetaminofen, benzocaina, cloramfenicol, lidocaina pot modifica acuratețea măsurătorii.

Are senzitivitate de 80-90% pentru formele severe de pancreatită cronică și 37-46% în formele moderate de pancreatită cronică.

Testul fluorescein – dilaurat presupune ingestia de fluoresceină dilaurat urmată de măsurarea flouresceinei în urină și ser.

Flouresceina dilaurat este un ester ce nu se absoarbe în apă și este hidrolizat de carboxil esterază în acid lauric și fluoresceină.

Se colectează urina timp de 10 ore.

Are sensibilitate de 75-100% și specificitate de 50-100%.

Aceste rezultate sunt obținute la pacienți cu pancreatită cronică avansată.

Vitamina B12 și sulfasalazina modifică acest test.

Măsurarea enzimelor pancreatice în ser:

Valorile amilazei și lipazei nu reflectă afectarea cronică a funcției pancreatice.

În schimb, nivele scăzute de tripsinogen se pot măsura la pacienții cu pancreatită cronică avansată.

Sensibilitatea metodei este de 33-65%; nivelul seric mai mic de 20ng/ml este specific pancreatitei cronice avansate.

Nu apar rezultate fals pozitive la pacienți cu steatoree de cauză non-pancreatica, dar au fost citate la pacienți cu pancreatită cronică recentă, pseudochist de pancreas, insuficiență renală, diabet zaharat.

Testul fecal-elastazei 1

Elastaza 1 este o enzimă proteolitică specifică pancreasului, cu greutate moleculară de 28 kd. Ea a fost descoperită de Mallory și Travis în 1975 și s-a denumit proteaza. Ulterior Langman a denumit-o elastaza 1-2.

Sucul pancreatic conține 6% elastază 1, ea nu este degradată în timpul primului pasaj prin intestinul subțire și este concentrată în materiile fecale. Are o mică variabilitate individual V și specificitate și senzitivitate crescute în insuficiența pancreatică exocrină.

Valorile mai mari de 200 micrograme/ ml în 20g materii fecale - sunt normale; între 100-2000 micrograme arată o afectare moderată și sub 100 micrograme afectare severă.

Senzitivitatea este de 0-65% în boala moderată și de 33-100% în formele severe de boală.

Specificitatea metodei este de 29-35%.

Testul grăsimilor fecale

Steatoreea apare atunci când nivelul lipazei scade la 5-10% din normal. Se măsoară grăsimile fecale timp de 72 de ore la un pacient cu ingesta de 70-100 g de grăsimi pe zi. În condiții normale, în scaun se excretă 75 % sau mai puțin din grăsimile ingerat.

Peste 7 g de grăsimi excretate pe zi sunt considerate anormale.

De reținut ca maldigestia grăsimilor apare când este afectată 90% din capacitatea de secreție a lipazei pancreatice.

Testele indirecte sunt pozitive la pacienții cu afectare pancreatică severă.

Testul Schilling

Malabsorbția vitaminei B12 a fost observată la 30-50% din pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină. Malabsorbția B12 în pancreatita cronică apare datorită degradării ineficiente a proteinelor legate de vitamina B12 din dietă. Proteinele R sunt proteine non factor intrinsec ce leagă vitamina B12 și sunt prezente în salivă și sucul gastric; proteazele pancreatice degradează proteinele R astfel dând posibilitatea factorului intrinsec să lege vitamina B12.

Metoda constă în administrarea de Co57- factor intrinsic și a Co 58- proteina R și măsurarea în urină pe 24 ore a raportului între Co 58/ și Co 57.

Din păcate testul are sensibilitate scăzută și nu se folosește.

Markerii tumorali - nu sunt caracteristici pancreatitei cronice

Ag Carcinoembrionar CEA – este o glicoproteină cu greutate moleculară mare ce se găsește în țesuturile fetale.

Valoarea normală este mai mică de 2,5 mg/ml. CEA este crescută la 40-45% din pacienții cu tumori pancreatice.

Ca 19-9 este un anticorp monoclonal împotriva celulelor canceroase colorectale si este prezent în celulele tractului biliar.

Valoarea normală este sub 37U/ml; peste 100U/ml este specific pentru malignitate.

Genetica în pancreatită cronică

Scopul testării genetice este diagnostic și predictiv. Testarea diagnostică se folosește la un pacient cu simptomele bolii la care este necesară testarea genetică pentru determinarea cauzei determinante.Valoarea predictivă se referă la riscul de a face boala la subiecții fără semne de boală dar cu istoric familial.

Recent au fost descrise o serie de mutații genetice ce sunt implicate în dezvoltarea pancreatitei.

Genele identificate până în prezent sunt următoarele:

PRSS1 - cationic tripsinogen serine protease 1 - mutațiile apar în pancreatita ereditară.

CFTR - cystic fibrosis transmembrane regulator - pancreatita idiopatică.

SPINK1 - serine protease inhibitor Kazal tip 1 - pancreatita idiopatică.

Mutațiile la nivelul genei PRSS1 par să arate conexiunea între pancreatita cronică și cea acută.

PPAR - gama (peroxisme proliferator activated receptor) – inhibă celulele stelate cu rol în fibroza din pancreatita cronică.

Sensitivitatea, costul și riscul testelor diagnostice în pancreatita cronică				
TEST	**Sensitivitate în pancreatita avansată**	**Sensitivitate în pancreatita incipientă**	**COST($)**	**RISC**
Secretin	95	70-80	400	fără
Tripsina serică	90	50	100	fără
Elastaza fecală	90	50-60	100	fără
ERCP	95	60-70	1000	5-10%
Ecoendoscopie	95	necunoscută	800	0,10%
CT	90	50-60	536	r. alergice
US	80	50	194	fără

Diagnosticul pancreatitei cronice se bazează pe o combinație de examinări morfologice și teste exocrine pancreatice anormale.

Cele două probleme majore ale clinicianului sunt diagnosticul insuficienței pancreatice exocrine ușoară și moderată și diferențierea între steatoreea pancreatică și non pancreatică.

În pancreatita cronică avansată, atât testele funcționale cât și imagistica sunt la fel de utile. Problema se pune însă în stadiile incipiente de boală, în care diagnosticul este dificil și testele directe pancreatice au abilitatea de a identifica pacienții. Din păcate, aceste teste nu sunt abordabile pentru cei mai mulți clinicieni.

Complicații

1. puseele de pancreatită acută pe pancreatită cronică;
2. pseudochiste:
   - necrotice ce succed unui puseu acut și sunt frecvent localizate la coada pancreasului de unde se pot dezvolta extrapancreatic dând naștere la complicații (suprainfecție, ruptură, hemoragie). Au diametru de obicei de 4-6 cm și pot cunoaște regresiune sponată (mai ales sub 5 cm);
   - cu retenție de lichid clar de la o ruptură canalară localizate frecvent la capul pancreasului cu o dezvoltare intrapancreatică ce se poate complica prin compresia coledocului cu colestază anicterică.

Incidența lor crește cu durata de evoluție a bolii: 30% în primii 5 ani și 60% la 15 ani de evoluție. Se diagnostichează ecografic, computertomografic și ecoendoscopic.

3. stenoza sau compresiunea căii biliare principale apare în 20% din cazuri la 10 ani de evoluție și se datorează pseudochistelor sau creșterii capului pancreasului. Clinic apar angiocolită, icter, prurit iar paraclinic modificări ale enzimelor de colestază, imaginii CT sau ecografice.
4. stenoza duodenală sau piloro-bulbară este rară și se manifestă prin vărsaturi. Se datorează pseudochistelor sau creșterii pancreasului cefalic.
5. hemoragia digestivă superioară (hematemeză, melenă) datorată hipertensiunii portale segmentare (prin compresiunea și tromboza venii splenice) cauză a apariției varicelor esofagiene (pot apare și datorită cirozei etanoilice). Se mai poate datora unor eroziuni vasculare sau unui pseudoanevrism în cadrul unui pseudochist.
6. fistule și epanșamente seroase datorate unei fistule cu comunicare între sistemul canalar pancreatic și seroasa respectivă. Se formează o ascită boagtă în proteine, cu amilaza crescută ce se poate doza în lichidul ascitic sau pleural (test diagnostic)
7. insuficiența pancreatică exocrină sau endocrină (DZ). Cea exocrină se manifestă prin maldigestie cu diaree, steatoree și scădere ponderală în cadrul unei scăderi a activității lipazei sub 10%. Insuficiența endocrină cu tulburări de glicoreglare și DZ apare în 60-80% din cazuri după 15 ani de evoluție. Este insulinodependent în 1/3 din cazuri.

Diagnosticul diferențial se face cu:
- ulcerul gastro-duodenal;
- litiaza biliară;
- cancerul pancreatic (ecoendoscopic cu puncție și citologie).

Istoria naturală a pancreatitei cronice

În prima etapă care durează 5 ani și se instalează după 10-20 de ani de intoxicație etanolică cronică majoră apar primele semne (în jur de 40 de ani): dureri (în 80% din cazuri), pusee de pancreatită acută (1/3 din cazuri), pseudochiste și compresii pe coledoc.

Urmează alți 5 ani cu pusee de pancreatită mai rare, pseudochiste și compresiuni.

După 10 ani de evoluție dispar durerile, scad pseudochisttele și compresiunea, apar calcificările pancreatice și insuficiența pancreatică exo- și endocrină.

Mortalitatea este de 30% și se datorează CH etanolice, asocierii de cancere ORL, esofagiene, bronșice, deceselor postoperatorii.

Tratamentul

Tratamenetul medical se face pentru oprirea progresiunii bolii, scăderea durerii, compensarea insuficienței pancreatice exocrine și endocrine și echilibrarea nutrițională. El cuprinde:

1. supresia alcoolului duce la ameliorarea sindromului dureros (1/2) și creșterea duratei de viață;
2. terapia durerii se face cu antialgice, aspirină și alcoolizarea (fenolizarea) plexurilor nervoase sau chiar anstezie peridurală;
3. regimul alimentar ține seama de starea nutrițională, maldigestie, toleranță la glucide;
4. enzimele pancreatice de substituție cu minim 30000 U.I. de lipază pe masă. Se administrează per os și își pierd activitatea la pH < 3 intragastric (70% activitate la pH sub 6), de aceea se administrează omeprazol dimineața. Se fabrică sub formă de granule acido-rezistente (KREON). În absența ameliorării sub lipază se dau trigliceride cu lanț mediu (margarina CERES);
5. pentru diabet zaharat se dau insulină, antidiabetice orale (sulfonamide) și dietă.

Dacă tratamentul nu are rezultate bune se ridică suspiciunea unui cancer (se recoltează CA 19-9 și se efcetuează ecoendoscopie).

Tratamentul complicațiilor:

- pentru icter se poate face puncție percutanată sub ghidaj CT iar dacă bombează derivația chistului sub ecoendoscopie;
- stenoza impune derivația chirurgicală. Pentru cea piloro-duodenală se face gastro-enteroanastomoză și vagotomie tronculară. Stenoza coledocului impune derivație pancreato-hepato-jejunală. La stenozele strânse se pot pune proteze endocanalare;
- pentru calculii mari se face sfincterotomie endoscopică urmată de litotriție pancreatică și control colangio-endoscopic retrograd.

Tratamentul chirurgical se face când capul pancreasului este compromis – operația Whipple (pancreato-duodenectomie cefalică) a cărei principală complicație sunt fistulele. Pentru dureri rebele cu dilatarea Wirsung-ului se face derivație Wirsungo-jejunală iar în cazurile fără dilatare de Wirsung se face rezecție pancreatică.

Bibliografie selectivă

Ammann R.W., Akovbiantz A., Largiader F., Schueler G., *Course and outcome of chronic pancreatitis*. Gastroenterology 1984; 86:820.

Beattie G.C., Hardman J.G., Redhead D., Siriwardena A.K., *Evidence for a central role for selective mesenteric angiography in the management of the major vascular complications of pancreatitis*. Am J Surg 2003; 185:96.

Gomez-Cerezo J., Barbado Cano A., Suarez I. et al., *Pancreatic ascites: study of therapeutic options by analysis of case reports and case series between the years 1975 and 2000*. Am J Gastroenterol 2003; 98:568.

Hammel P., Couvelard A., O'Toole D. et al., *Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct*. N Engl J Med 2001; 344:418.

Kozarek R.A., Ball T.J., Patterson D.J. et al., *Endoscopic transpapillary therapy for disrupted pancreatic duct and peripancreatic fluid collections*. Gastroenterology 1991; 100:1362.

Lankisch P.G., Seidensticker F., Lohr-Happe A. et al., *The course of pain is the same in alcohol - and nonalcohol - induced chronic pancreatitis*. Pancreas 1995; 10:338.

Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L. et al., *The different courses of early - and late - onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis*. Gastroenterology 1994; 107:1481.

Runyon B.A., *Amylase levels in ascitic fluid*. J Clin Gastroenterol 1987; 9:172.

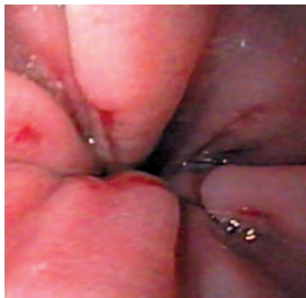
Warshaw A.L., *Pain in chronic pancreatitis: Patients, patience, and the impatient surgeon*. Gastroenterology 1984; 86:987.

Yeo C.J., Bastidas J.A., Lynch-Nyhan A. et al., *The natural history of pancreatic pseudocysts documented by CT*. Surg Gynecol Obstet 1990; 170:411.

ANEXE

Ilustrații

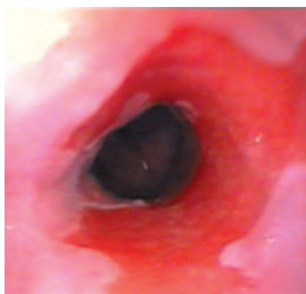
Capitolul I

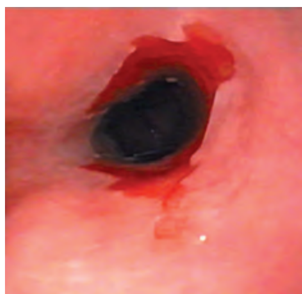

Capitol I, fig. 1 - Esofagită Los Angeles A


Capitol I, fig. 2 - Esofagită Los Angeles B


Capitol I, fig. 3 - Esofagită Los Angeles C


Capitol I, fig. 4 - Esofagită de reflux Los Angeles D


Capitol I, fig. 5 - Esofag Barett

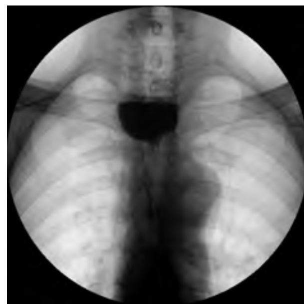

Capitol I, fig. 6 - Esofag Barett (același pacient, altă incidență)


Capitol I, fig. 7 - Esofag Barett – se remarcă langhetele de mucoasă „columnară” care se întrepătrund cu mucoasa de tip „scuamos”

Capitolul II


Capitol II, fig. 1 - Adenocarcinom stenozant esofag mediu


Capitol II, fig. 2 - Adenocarcinom esofag inferior ulcerat

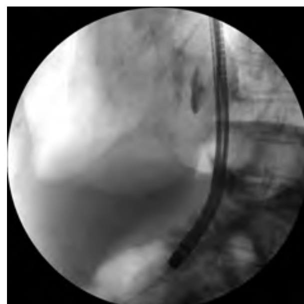

Capitol II, fig. 3 - Obstrucție esofagiană treimea superioară

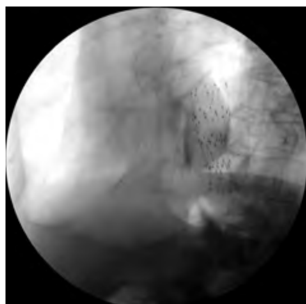


Capitol II, fig. 4 - Obstructie esofagiană treimea superioară - profil

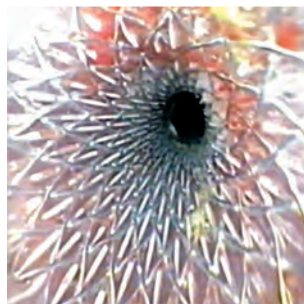


Capitol II, fig. 5 - Obstrucție esofagiană treimea superioară - detaliu profil


Capitol II, fig. 6 - Obstrucție esofagiană malignă treimea inferioară - marcarea pentru stentare


Capitol II, fig. 8 - Stent expandat în poziție - imagine radiologică


Capitol II, fig. 9 - Stent esofagian expandat - imagine endoscopică


Capitol II, fig. 10 - Stent esofagian expandat - vedere din interior

Capitolul III



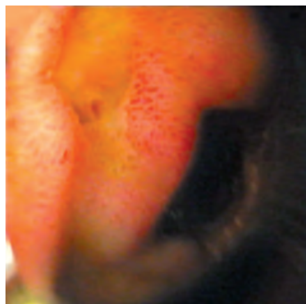
Capitol III, fig. 1 - Ulcer gastric AINS



Capitol III, fig. 2 - Ulcere gastrice AINS



Capitol III, fig. 3 - Ulcer duodenal de față anterioară



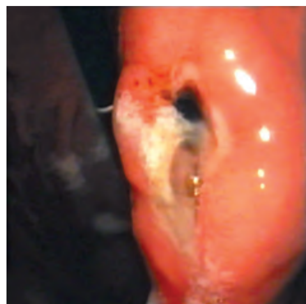
Capitol III, fig. 4 - Ulcer bulbar de față anterioară cu stigmat minim de sângerare



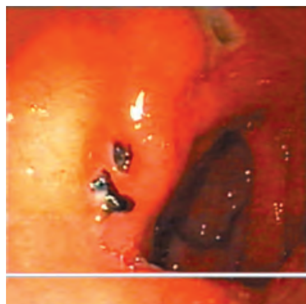
Capitol III, fig. 5 - Sechelă ulcer duodenal - pseudodiverticul de față anterioară bulbară și cicatrice albă pe „puntea” mediobulbară



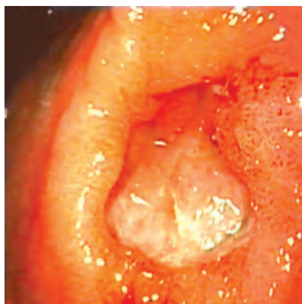
Capitol III, fig. 6 - Ulcer gastric marea curbură



Capitol III, fig. 7 - Ulcer unghi gastric

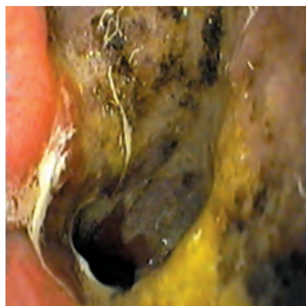


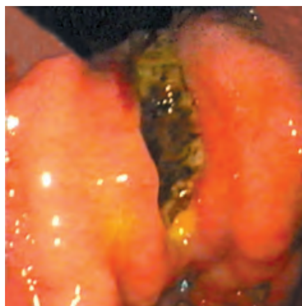
Capitol III, fig. 8 - Ulcer duodenal perforat operat laparoscopic - fire de sutură în situ + recidivă ulceroasă la vârful bulbului

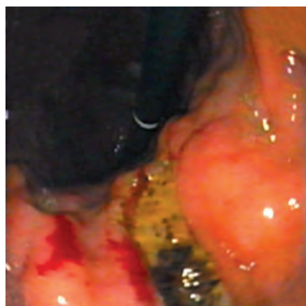


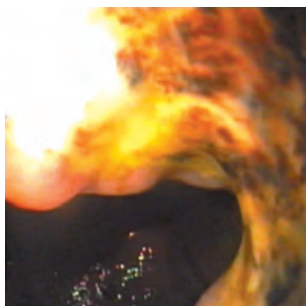
Capitol III, fig. 9 - Stenoză pilorică ulceroasă

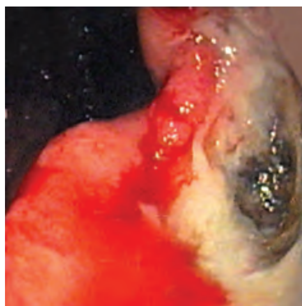

Capitol IV, fig. 1 - Adenocarcinom gastric ulcerat localizat antro-piloric


Capitol IV, fig. 2 - Adenocarcinom gastric ulcerat localizat antro-piloric - imagine detaliu

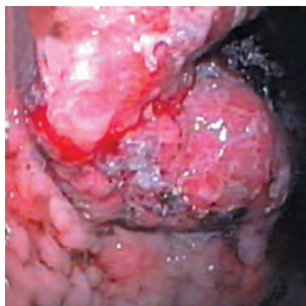

Capitol IV, fig. 3 - Cancer unghi gastric retroflexie


Capitol IV, fig. 4 - Cancer unghi gastric - acelaşi pacient alt unghi


Capitol IV, fig. 5 - Cancer unghi gastric - acelaşi pacient vedere directă


Capitol IV, fig. 6 - Cancer unghi gastric - versant mica curbură


Capitol IV, fig. 7 - Adenocarcinom fornix - vedere retroflexie


Capitol IV, fig. 8 - Adenocarcinom fornix - vedere retroflexie de detaliu

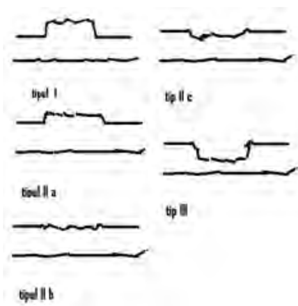

Capitol IV, fig. 9 - Cancer gastric ulcerat subcardial



Capitol IV, fig. 10 - Cancer gastric precoce protruziv ansamblu



Capitol IV, fig. 11 - Cancer gastric precoce protruziv detaliu



Capitol IV, fig. 12 - Cancer gastric precoce



Capitol IV, fig. 13 - Melanom malign metastatic

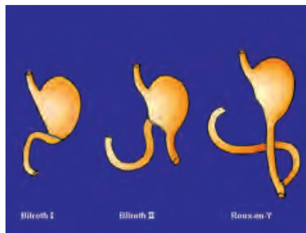


Capitol IV, fig. 14 - Melanom malign metastatic - același pecient, altă leziune



Capitol IV, fig. 15 - Stent de tip enteral montat pentru malignitate gastrică distală

Capitolul V

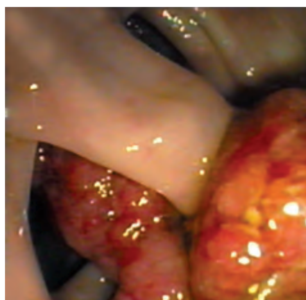


Capitol V, fig. 1 - Tipuri de rezecție gastrică

Capitolul X



Capitol X, fig. 1 - Polip malign gigant pediculat 1



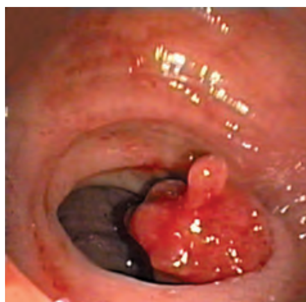
Capitol X, fig. 2a - Polip malign pediculat



Capitol X, fig. 2b - Polip malign polipectomie pediculul restant



Capitol X, fig. 3 - Polip malign pedicul scurt



Capitol X, fig. 4 - Polip malign baza largă de implantare



Capitol X, fig. 5 - Polip malign baza largă de implantare - polipectomie



Capitol X, fig. 6 - Adenocarcinom joncțiunea rectosigmoidiană



Capitol X, fig. 7 - Adenocarcinom colon stâng



Capitol X, fig. 8 - Cancer la nivelul valvei ileo-cecale



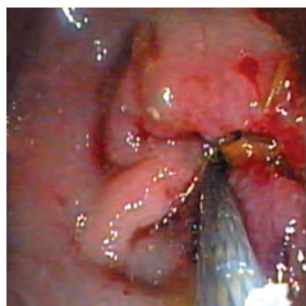
Capitol X, fig. 9 - Cancer rect distal - vedere retroversie



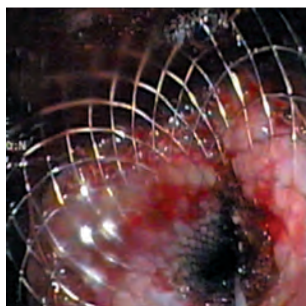
Capitol X, fig. 10 - Cancer flexura splenică



Capitol X, fig. 11 - Cancer precoce colon stâng



Capitol X, fig. 12a - Cancer obstructiv joncțiune rectosigmoidiană inserția stentului preîncarcat



Capitol X, fig. 12b - Cancer obstructiv joncțiune rectosigmoidiană vizualizare după deployment-ul stentului

Capitolul XX



Capitol XX, fig. 1a - Angiodisplazie gastrică



Capitol XX, fig. 1b - Angiodisplazie gastrică - altă incidență



Capitol XX, fig. 2a - Leiomiom gastric hemoragic



Capitol XX, fig. 2b - Leiomiom gastric hemoragic - incidență retroflexie



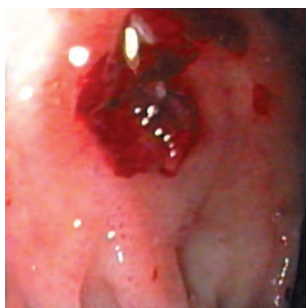
Capitol XX, fig. 3 - Adenocarcinom gastric hemoragic cu vas vizibil nesângerând



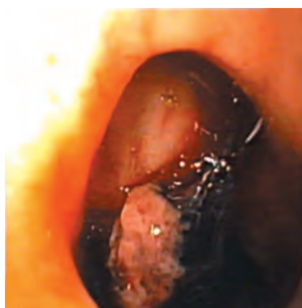
Capitol XX, fig. 4 - Adenocarcinom gastric hemoragie activă Forrest Ib



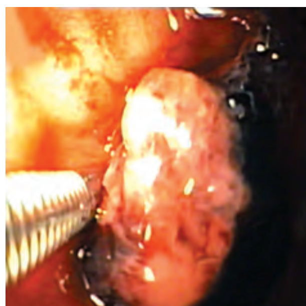
Capitol XX, fig. 5 - Ulcer duodenal hemoragic Forrest Ib



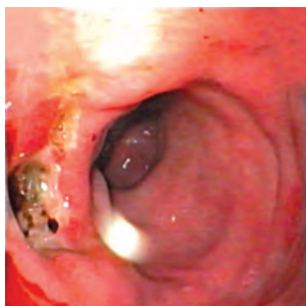
Capitol XX, fig. 6a - Ulcer bulbar hemoragic Forrest IIa



Capitol XX, fig. 6b - Ulcer duodenal hemoragic Forrest IIb



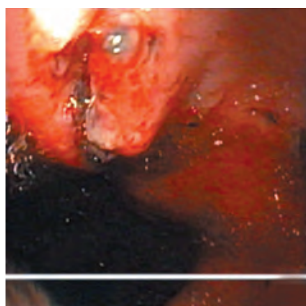
Capitol XX, fig. 6c - Ulcer bulbar hemoragic Forrest IIb - injectare



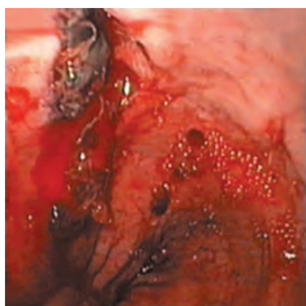
Capitol XX, fig. 6d - Ulcer duodenal hemoragic Forrest IIc



Capitol XX, fig. 7 - Ulcer bulbar hemoclipare



Capitol XX, fig. 8 - Leziune Mallory Weiss



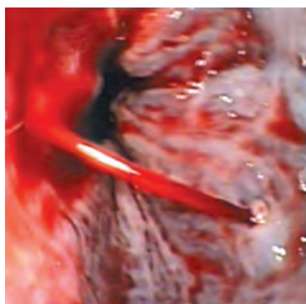
Capitol XX, fig. 9 - Leziune Mallory Weis cu sângerare activă și cheag aderent



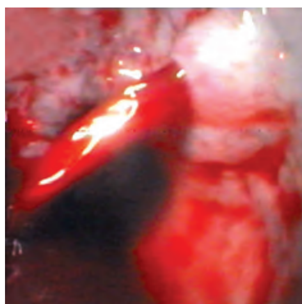
Capitol XX, fig. 10a - Leziune Dieulafoy



Capitol XX, fig. 10b - Leziune Dieulafoy



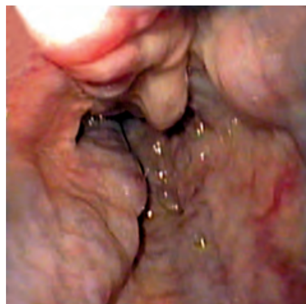
Capitol XX, fig. 11 - HDS variceală activă spurting



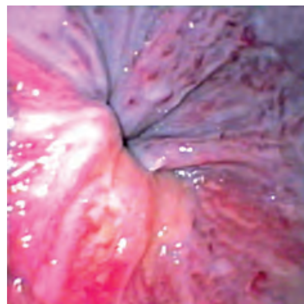
Capitol XX, fig. 12 - Hemoragie variceală spurting



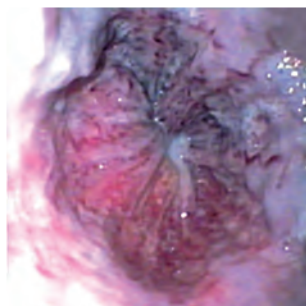
Capitol XX, fig. 13 - Varice gastrice cu stigmat de sângerare



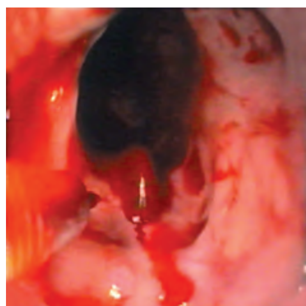
Capitol XX, fig. 14 - Varice esofagi-ene tortuoase cu risc de sângerare



Capitol XX, fig. 15a - Varice esofagiene cu cherry red spots



Capitol XX, fig. 15b - Varice esofagiene cu desen reticular



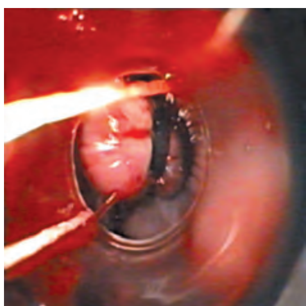
Capitol XX, fig. 16a - Hemoragie variceală activă injectare



Capitol XX, fig. 16b - Hemoragie variceala activă spurting injectare



Capitol XX, fig. 17 - Varice eso-fagiene spurting variceal bandare



Capitol XX, fig. 18 - HDS activă varice esofagiene banding

CUPRINS